UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 N° 95

CONSIDÉRATIONS SUR LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION ATYPIQUE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1972

PAR

BERNARD BURGUIÈRE

Membres du Jury :

MM.	REGNIER	*Président*
	DALOUS	
	DOUSTE-BLAZY	*Assesseurs*
	ROCHICCIOLI	
	FABRE	*Suppléant*

C.E.U. de l'AGET

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 N° 95

CONSIDÉRATIONS SUR LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION ATYPIQUE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1972

PAR

BERNARD BURGUIÈRE

Membres du Jury :

MM. REGNIER	*Président*	
DALOUS	*Assesseurs*	
DOUSTE-BLAZY		
ROCHICCIOLI		
FABRE	*Suppléant*	

C.E.U. de l'AGET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
Le Vice Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL
UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
Toulouse-Purpan M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
Toulouse - Rangueil M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire M. CALVET Doyen honoraire M. LAZORTHES
Doyen honoraire M. BRUSTIER

Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIER	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétrique Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE JA6.	Purpan
Anatomie appliquée	. . . . .	. . .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0021

Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A.	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B.	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	N. ...	
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	N.	
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacq.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE - BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie		
Virologie	Mme LARENG M.Bl.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. CASTAING	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-radiologie	M. ROUDEAU	Rangueil
Médecine Légale	M. GRUBER G.F.	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARIET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jac.	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAT	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. MEAU J.L	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie - Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BONNHOME	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZY	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Générale	M. CAUBET	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan

Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale, Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrélogie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOUBER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université M. PRINEAU J.P.

Liste arrêtée le
10 Octobre 1972

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891)

JE DEDIE CE TRAVAIL ,

A MON PERE, A MA MERE, et à MA GRAND'MERE

Je leur dois de pouvoir soutenir cette Thèse aujourd'hui.

Qu'ils soient remerciés de leurs durs sacrifices et trouvent ici la récompense de leurs efforts.

En témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME,

En témoignage de mon amour

A MES SŒURS ET A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET CAMARADES.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur C. REGNIER

Professeur de Clinique Médicale de la

lère Enfance

Médecin des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

- Monsieur le Professeur A. DALOUS

Professeur de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Qu'il daigne trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

- Monsieur le Professeur L. DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie Médicale

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

- Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférence agrégé Pédiatrie
Génétique Médicale

Qui a bien voulu siéger dans notre jury de thèse

Témoignage de notre reconnaissance.

- Monsieur le Professeur J. FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Nous sommes très honoré par votre présence dans notre Jury.

Nous tenons à remercier particulièrement

- Monsieur le Professeur R. HAVEZ

Professeur Clinique Pédiatrique.

Centre Hospitalier régional de LILLE.

Nous lui devons les résultats des investigations biochimiques réalisées pour notre petite malade.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et nos vifs remerciements.

- Monsieur le Docteur J.P. CARRIERE

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef de Clinique à la Faculté

Nous lui devons la réalisation de notre Travail.

Il nous a permis de réunir les éléments nécessaires à cette étude. Il nous a guidé et conseillé dans l'élaboration de notre Thèse.

Avec nos sentiments de profonde gratitude.

P L A N

A – Introduction

B – Historique et généralités

C – Observation rapportée

D – Notions actuelles sur les mucopolysaccharidoses

I – Les mucopolysaccharides

1. Structure
2. Nomenclature
3. Métabolisme
4. Rôle physiologique

II – Les mucopolysaccharidoses

1. Définition
2. Etude clinique
3. Etude anatomo – pathologique
4. Etude génétique
5. Etude enzymologique
6. Exploration biochimique

III – Les problèmes physiopathologiques et pathogéniques des mucopolysaccharidoses

IV – Les classifications des mucopolysaccharidoses

1. Maroteaux (1961)
2. Mac-Kusick (1965)
3. Congrès des pédiatres de langue française (1969)
4. David Kaplan (1969)
5. Manley et Williams (1969)
6. Maroteaux (1970)
7. Attal (1970)
8. Van Hoff et Hers (1968)
9. Les problèmes nosologiques
10. Synthèse

E – Où placer notre observation ?

F – CONCLUSION

G – BIBLIOGRAPHIE

*

* *

INTRODUCTION

Nous avons pu observer dans le service des "maladies de la premiere enfance" du Professeur Régnier, à l'Hôpital Purpan, au cours des années 1971-72, une enfant atteinte de mucopolysaccharidose.

Le diagnostic de mucopolysaccharidose a été porté au terme d'une exploration complète clinique, radiologique et biologique.

A propos de cette observation, que nous rapportons ici, nous avons envisagé de faire la synthèse des connaissances actuelles de ces diverses affections nombreuses et complexes que l'on regroupe sous le terme de mucopolysaccharidose.

De nombreux auteurs ont successivement proposé diverses classifications de plus en plus élaborées au fur et à mesure des découvertes biologiques.

Nous envisageons ici les classifications des divers types de mucopolysaccharidoses telles que les ont élaborées les divers auteurs.

Au terme de cette étude nous envisageons de ranger notre observation au sein de l'une de ces classifications, en essayant de montrer l'extrême difficulté que l'on rencontre à faire entrer dans un cadre nosologique précis des observations atypiques de plus en plus nombreuses.

* * *

H I S T O R I Q U E

La première description du gargoylisme en tant qu'entité clinique remonte au début du siècle; John THOMPSON, en 1900, présente pour la première fois cette curieuse maladie, à l'Hôpital Royal d'EDIMBOURG, à laquelle il donne le nom de son jeune malade "Mc Li's disease".

Il faut attendre jusqu'en 1917, année où Charles HUNTER rapporte devant la "Royal Société Of Médecine" de Londres, deux observations indiscutables dans lesquelles, à la fois, il décrit remarquablement bien le syndrome polydysmorphique et met en valeur le caractère familial de l'affection, ces deux cas étant observés chez deux frères.

Gertrud HURLER en 1919, rapporte deux observations nouvelles à propos desquelles il définit deux signes fondamentaux : l'arriération mentale et les opacités cornéennes. A la suite de leurs travaux, MORQUIO et BRAILSFORD, en 1929, isolent la maladie de MORQUIO, longtemps distinguée totalement de la maladie de HURLER.

En 1933 ULRICH propose le terme de Dystosis multiplex.

Ce n'est qu'en 1936, grâce aux travaux d'ELLIS, que l'on emploie le terme de gargoylisme, par analogie avec les gargouilles des cathédrales.

La même année, à la suite de ses études génétiques, COCKAYNE considère le gargoylisme comme une maladie à transmission exclusivement récessive autosomique. Cette hypothèse sera reprise par LUA en 1946 qui affirme la possibilité d'un deuxième mode de transmission récessive liée au sexe.

La première observation française est rapportée à la Société d'Ophtalmologie par NORDMAN en 1937.

Pour la première fois, l'hypothèse de Thésaurismose est avancée par Van BOGGART en 1945. La même année WASHINGTON range l'affection dans le groupe des maladies de surcharge et la désigne sous le terme de lipochondrodystrophie. Cette appellation est officiellement admise par le "quaterly cumulative index médicus".

Jusqu'en 1952 on retrouve peu d'études anatomo-pathologiques, si ce n'est HURLER, qui à l'autopsie d'un malade décrit l'existence au sein des divers parenchymes d'une substance de décharge qu'il suppose être de nature lipidique. Des atteintes du système nerveux, du tissu conjonctif, de la cornée sont évoquées, mais sans confirmation certaine.

C'est grâce aux travaux de BRANTE en 1952 et d'UZMAN en 1955 qu'est identifié de façon indiscutable la double surcharge lipidique et mucopolysaccharidique.

La mise en évidence de mucopolysaccharides en quantité anormale dans les urines de ces malades sera faite en 1957-58 par DORFMAN et MEYER à propos d'une maladie de HURLER.

Mais déjà en 1954 WIEDEMANN, à la suite de la mise en évidence, à côté des lésions osseuses d'opacités cornéennes et parfois d'une surdité, oppose deux types d'affection:

- les formes à localisation squelettiques (type MORQUIO)

- les formes avec en plus participation viscérale évoquant le HURLER (Type Morquio-Ulrich).

Conception qui sera ultérieurement défendue par ZELLWGER, SCHENK et HAGGERTY en 1961 et 1964.

Ce sont surtout les recherches biochimiques et enzymatiques de ces vingt dernières années qui ont permis d'abord des essais de classification de ces affections, puis des hypothèses pathogéniques.

Pendant longtemps en effet, plusieurs affections avaient été regroupées sous le terme de gargoylisme, alors qu'elles révèlent une très grande hétérogénéité. Un certain nombre d'affections proches du gargoylisme ont été ainsi individualisées essentiellement grâce à l'identification de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides.

D'où les descriptions successives de syndromes apparentés à la maladie de HURLER, MAROTEAUX et LAMY en 1961 décrivent l'excrétion urinaire de Kératane-sulfate dans la maladie de MORQUIO-MEYER en 1961, puis SAN PHILIPPO en 1963 décrivent un syndrome proche de la maladie de HURLER avec élimination exclusive d'Héparine-sulfate et sur le plan clinique une involution mentale très marquée.

En 1963 MAROTEAUX, LEVEQUE, Julien MARIE et LAMY, rapportent une observation d'un syndrome proche de la maladie de HURLER avec élimination exclusive de Chondroïtine-sulfate B qu'ils nomment nanisme polydystrophique, entité clinique où le psychisme est conservé.

Le problème pathogénique des mucopolysaccharidoses est encore loin d'être parfaitement élucidé, on ne peut avancer que des hypothèses que confirmeront peut être les études enzymatiques.

De très nombreuses observations ont été rapportées dans la littérature mondiale et de tout aussi nombreuses études sont faites sur le plan génétique, anatomo-pathologique, enzymatique et biochimique. Diverses classifications ont été successivement proposées d'après les données essentiellement biochimiques et enzymatiques, mais la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que tout essai de classification n'est que provisoire.

Nous rapporterons les diverses classifications successivement proposées :

La première étant celle de MAROTEAU en 1961, reprise en 1966 par Mac KUSICK. En 1969 trois classifications sont proposées, celle du Congrès des Pédiatres de langue française en septembre 1969, celle de David KAPLAN confirmée en Novembre 1971 par HAVEZ et celle de MANLEY et WILLIAMS.

En janvier 1970, MAROTEAUX et HORS CAYLA, distinguent, avec la nomenclature internationale élaborée récemment à Paris, 6 types de mucopolysaccharidoses, à côté desquels ils rangent un groupe de mucolipidoses.

Mais il n'est pas toujours aisé de classer les diverses observations rapportées. En effet les auteurs rapportent fréquemment des formes frustes pour lesquelles il est difficile de trancher quant à la classification mais qui ne permettent cependant pas d'évoquer, pour chacune d'elle, la possibilité d'un nouveau ou d'un pseudo-syndrome.

Aussi le diagnostic précis de telle ou telle forme, bien que solidement étayé par des bases biochimiques et enzymatiques certaines, n'est établi que par les données cliniques.

*

* *

OBSERVATION RAPPORTEE

-L'enfant Isabelle G. est hospitalisée le 26 janvier 1971 dans le service des maladies de la première enfance (Pr REGNIER). Cette enfant présentait des oedèmes de la face, des paupières, des pieds et des mains associés à un habitus dysmorphique assez particulier.

1- Etude clinique

C'est le premier enfant vivant de la fratrie, née le 10 décembre 1970, au terme d'une grossesse sans incidents L'accouchement a été normal, il n'y a pas eu de souffrance néo-natale et l'enfant a crié tout de suite.

1. Antécédents

a) Personnels

La grossesse a été normale, le poids à la naissance était de 2,840 kg. Aucun incident particulier à signaler.

b) Familiaux

Le 20 janvier 1970 naissance d'un enfant mort-né après 7 mois 1/2 de gestation, qui aurait été polymalformé.

On ne note pas d'antécédents pathologiques chez les parents.

c) Héréditaires

Les antécédents héréditaires sont impossibles à préciser, il ne semble pas cependant qu'il y ait d'anomalie particulière.

2. Motif d'hospitalisation

- Quelques heures après la naissance apparition d'oedèmes persistants au niveau :
  - des membres inférieurs,
  - de la face,
  - des paupières,
  - des mains.

. L'enfant est allaitée au sein, des vomissements apparaissent rapidement entraînant une importante perte de poids les quatre premiers jours. On observe ensuite une stabilité pondérale jusqu'au 8ème jour.

. Le 16 octobre 1970 on pratique un T.G.D. qui montre : "Reflux oesophagien à plein canal avec ouverture de l'angle de Hiss sans hernie oesophagienne, sans hypertrophie pylorique.

. L'allaitement au sein est arrêté, remplacé par le lait Materna plus deux gouttes de Primpéran à chaque biberon. On assiste alors à la normalisation des troubles digestifs et à la reprise pondérale.

. Les oedèmes des mains et des paupières régressent légèrement, mais ceux de la face dorsale des pieds persistent. L'enfant est hospitalisée dans le Service de Pédiatrie première enfance le 26 janvier 1971.

3 - Histoire de la maladie

a) Première hospitalisation (26/1/71 - 17/2/71).

Le bilan de cette première hospitalisation montre essentiellement (à l'âge de un mois) :

1°/ Clinique

. Syndrome dysmorphique :
  - dysmorphie faciale (hypertélorisme - appendice auriculaire au niveau de l'oreille gauche).

. Splénomégalie (dépsse de 3 travers de doigts le rebord costal).

. Oedèmes : paupières,
face dorsale des pieds,
doigts

. Hypertrophie du clitoris
. Pas d'hépatomégalie
. Développement staturo pondéral et psychomoteur normaux.

2°/ Radiologie

. Radiologie du squelette : élargissement de la métaphyse des os longs. Radiographie du crâne et pulmonaire : normales.

3°/ Biologie

- Chromatographie des acides aminés normales
- Hypoprotidémie retrouvée lors de quatre électrophorèses
- Séro diagnostic de la toxoplasmose par immunofluorescense négatif.
- Absence d'anticorps inhibant l'hémagglutination vis-à-vis du virus de la rubéole.
- Absence de cellules à inclusions cytomégaliques dans la salive et les urines.

b) Deuxième hospitalisation (19.4.71- 9.7.71)

Le bilan de cette deuxième hospitalisation montre essentiellement une dysmorphie évoquant une mucopolysaccharidose.

1°/ Clinique

. persistance des oedèmes au niveau des pieds, des mains, des paupières,

. persistance de la splénomégalie (pas d'augmentation cependant)

. apparition d'une hépatomégalie (déborde le rebord costal de deux travers de doigt).

. découverte d'un rachitisme avec discret chapelet costal et cranio tabès.

. apparition d'anomalies ophtalmologiques.

2°/ Radiologie

Importantes modifications radiologiques au niveau de tout le squelette, crâne, rachis et membres en particulier.

3°/ Biologie

- Métachromasie urinaire, test au cetavlon positif, évoquant le diagnostic de mucopolysaccharidose,
- Présence de lymphocytes vacuolés
- Histochimie des urines : dermatane sulfaturie pratiquement pure.

c) Troisième hospitalisation (23/2/72 - 8/3/72)

Cette troisième hospitalisation a permis de faire le point de la mucopolysaccharidose.

1°/ Clinique

- Persistance des signes de la dysmorphie faciale,
- Retard psychomoteur important (âge de développement à 8 mois alors qu'elle en a 14).
- Très importante hépatomégalie et splénomégalie
- Pas de malformation des membres évidente.

2°/ Radiologie

Mêmes anomalies osseuses donnant l'impression d'une titularisation précise des signes dysmorphiques déjà présentés.

3°/ Biologie

- Test de métachromasie urinaire toujours positif,

. Mêmes anomalies cellulaires de la lignée granulocytaire au médullogramme,

. Pas de lymphocytes vacuolés dans le sang.

. Epreuve d'hyperglycémie provoquée (par la bouche) montrant une courbe pathologique pratiquement plate, confirmant bien un dysfonctionnement hépatique.

4°/ - Synthèse clinique

a) Etude de la dysmorphie

1. Le faciès apparaît lourd et massif évoquant le gargoylisme. Le crâne paraît augmenté de volume mais le périmètre crânien est normal. On note un hypertélorisme très net et un petit épicanthus, une ensellule nasale prononcée et les narines élargies. (photos 1 & 2) .

Les oreilles sont implantées bas et l'on note un appendice auriculaire au niveau de l'oreille gauche.

Le palais est ogival, la langue n'est pas très épaisse.

Le cou est très court et la tête paraît posée sur les épaules.

Le regard de l'enfant est terne et sans vie.

2. Le tronc

Il existe une cyphose dorso-lombaire très nette, et un discret chapelet costal. On ne note pas de saillie antérieure du sternum.

3. Les membres sont de longueur sensiblement normale et on ne note pas de raideur articulaire ni de limitation. Il n'y a pas de déformation en griffe des doigts. Il faut noter cependant un léger génu valgum, mais il n'y a donc pas de malformation évidente des membres.

b) Examen viscéral

1. Téguments

Les cheveux sont fins et hirsutes. On note un discret lanugo sur l'ensemble du corps. Persistent également des oedèmes palpébraux et à la face dorsale des pieds.

2. Appareil cardio-vasculaire

L'auscultation cardiaque ne révèle pas de souffle et il ne semble pas y avoir d'anomalie cardio-vasculaire; l'E.C.G. est normal.

3. Appareil pleuro-pulmonaire

Le thorax est asymétrique avec voussure chondro-costale droite (l'enfant est sujette aux surinfections bronchiques fréquentes).

4. Appareil digestif

L'examen révèle ici une très importante hépato-mégalie, une paroi abdominale hypotonique, mais pas d'hernies ombilicales, crurale ni inguinale. Le T.G.D. montre une légère ouverture de l'angle de Hiss avec reflux isolé. (photos 3 & 4)

5. Appareil lympho-ganglionnaire

On note une splénomégalie importante, lisse et ferme, palpable, non douloureuse, variable suivant les époques de 1 à 3 travers de doigts. Les aires ganglionnaires sont sensiblement normales (microadénopathies des chaines jugulaires cervicales). (photos 3 & 4)

6. Appareil locomoteur

Elle se tient debout mais ne marche pas. Les pieds sont plats avec un aspect en coup de vent; ils sont bouffis en rotation externe.

Le reste de l'examen clinique ne montre rien de particulier.

c) Développement staturo-pondérale

Le poids et la taille de l'enfant sont sensiblement normaux; le périmètre crânien est supérieur à la normale de 2 cm. L'âge osseux est normal. Les fontanelles sont largement ouvertes. L'enfant a eu sa première dent à 10 mois (4 dents à 14 mois).

d) Examen neurologique et développement psycho-moteur.

L'examen neurologique est sensiblement normal si ce n'est que l'enfant est hypotonique. Le retard psycho moteur est assez important et l'on peut estimer son âge de développement à 8 mois alors qu'elle en a 14, son quotient de développement peut être estimé à 50.

L'enfant a tenu sa tête et s'est tenue assise à 10 mois. Actuellement (14 mois) elle ne parle pas, sourit à ses parents, les reconnaît. Elle imite les gestes qu'elle voit faire, est très attentive, s'amuse avec d'autres enfants, mais reste assise. Elle est très facilement contrariée.

E.E.G. : pas de signe pathologique indiscutable, organisation électrique acceptable pour l'âge.

II - Etude para clinique

1. Examen radiologique

a) Crâne

La forme du crâne est à peu près normale, les bosses frontales très légèrement prohéminantes.

La selle turcique est évasée avec un récessus antérieur très prononcé, nettement déformé en soulier. (photo 5)

b) Rachis et bassin

Le rachis présente une cyphose dorso-lombaire nette. Les corps vertébraux sont déformés, arrondis

(D 10 à I2) avec petite encoche antérieure. Une languette antérieure apparaît au niveau de I2.

Le bassin ne présente pas d'anomalie.

c) Gril costal

Le gril costal ne présente pas d'anomalie majeure, les côtes sont simplement discrètement aplaties en palette.

d) Membres (photos 7 - 8- 9 - 10)

On ne note pas de grosses anomalies radiologiques simplement les noyaux épiphysaires sont un peu mouchetés et les cartilages des os longs ont un aspect feuilleté. Il n'y a pas d'anomalie des métacarpiens ni des phalanges, pas de raccoursissement ni d'incuvation au niveau des bras. Les points d'ossification du poignet sont normaux.

2.- Examens biologiques

a) Les examens biologiques de routine montrent essentiellement :

- F.N. :

  . anysocytose et hypochromie,

  . nombreux réticulocytes,

  . présence de lymphocytes vacuolés (non retrouvés au cours de la troisième hospitalisation)

- Les polynucléaires neutrophiles et eosinpphiles contiennent de nombreuses granulations noirâtres cytoplasmiques et nucléaires.

- les lymphocytes contiennent :

  - soit de petites granulations foncées très nombreuses
  - soit de micro vacuoles intracytoplasmiques.

Il est difficile de préciser actuellement s'il s'agit de cellules de ALDER ou de GASSER (Photo 12-13).

- E.P.
  - hypoprotidémie
  - relative hypergammaglobulinémie

- B.E.S. - B.P.C. : bilan hématologique - fer sérique - bilirubine totale - glycémie - V.S.

Tous ces examens sont dans les limites de la normale.

b) Médullogramme

On note ici une densité cellulaire paraissant inférieure à la normale avec quelques anomalies portant sur la lignée histio-monocytaire à savoir la présence de cellules jeunes nucléolées dont quelques unes sont dystrophiques. On note de nombreuses ombres nucléaires, de nombreuses granulations volumineuses, des granulocytes dystrophiques. Nous ne pouvons affirmer actuellement si ce sont des cellules de GASSER ou de BUHOT (photo 14).

c) Hyperglycémie provoquée per os

Le cycle glycémique et l'hyperglycémie provoquée par la bouche de l'enfant montrent une courbe pathologique pratiquement plate, confirmant un dysfonctionnement hépatique.

d) Ponction biopsie de rate

On retrouve dans cette ponction de rate des macrophages et quelques lymphocytes renfermant des inclusions parfois volumineuses colorées en violet franc par le M.G.G. Leur métachromasie au bleu de toluidine n'a pas paru évidente, mais la technique utilisée n'est peut être pas tout à fait fiable. Cependant ces constatations, jointes à l'absence d'éléments typiques de Gaucher sont en faveur d'une mucopolysaccharidose.

(Pr S.C. Jean FABRE)

e) Etude des mucopolysaccharides urinaires

- Le test de métachromasie urinaire et le test au cétavlon sont positifs.
- L'élimination de mucopolysaccharides urinaires anormaux est toujours importante.
- Histochimie des urines (Pr HAVEZ)

. élimination des glycosamino-glycurone-glycanes : 21 mg/l d'acide glycuronique.

. étude électrophorétique: dermatane-sulfate

. rapport orcinol/carbazol : 4

. rapport glucosamine /galactosamine : 0,18

Conclusion : dermatane-sulfaturie pratiquement pure.

f) Ponction biopsie du foie

G..... Isabelle

Examen n° 72/13504

(1) Examen en microscopie ordinaire
(Pr agrégé RUMEAU - Laboratoire Central d'anatomie pathologique
(Pr BOUISSOU).

"L'architecture de ce parenchyme hépatique est profondément remaniée par l'hypertrophie homogène de la travée de Remak.

Les hépatocytes apparaissent volumineux avec un cytoplasme clair d'aspect pseudo-végétal. Ils ne contiennent pas de pigment biliaire ni de stéatose, mais on trouve une discrète sidérose et surtout le P.A.S. met en évidence une surcharge très abondante en matériel P.A.S. positif en gros grains irréguliers n'ayant pas l'aspect habituel du glycogène. Il existe des petits foyers de prolifération et d'hypertrophie

Küpffférienne, mais il y a surtout une fibrose qui intéresse les espaces portés où elle est inflammatoire et dissèque le parenchyme. Ces images de surcharge et de fibrose débutante sont bien celles habituellement retrouvées dans les mucopolysaccharidoses comme la maladie de HURLER."

(2) Examen en microscopie électronique
(Pr Agrégé RUMEAU - Laboratoire central d'anatomie pathologique.
Pr BOUISSOU).

"Le tissu apparaît nettement pathologique. Tous les éléments sont nettement anormaux, ils présentent tous des signes de maladie, de surcharge tels qu'ils sont décrits dans les mucopolysaccharidoses.

Les hépatocytes sont hypertrophiques. Leur noyau ne présente pas d'altération notable. Dans le cytoplasme les mitochondries sont nettement raréfiées. De même le réticulum endoplasmique a presque totalement disparu; mais on trouve cependant des vésicules ergastoplasmiques dilatées sur certaines plages. Il existe par ailleurs de nombreuses vésicules de stéatose et surtout des images très importantes et très polymorphes de dégénérescence vacuolaire du cytoplasme. Les vésicules sont de taille souvent petites, parfois groupées dans le cytoplasme mais sans tendance évidente à la coalescence.
Ces vésicules ont un contenu variable, parfois, elles sont pratiquement vides aux électrons ou bien de structure vitreuse. Ailleurs, elles contiennent un matériel floconneux ou bien on y trouve des corps lamellaires souvent réguliers avec des enroulements pseudo-myéliniques et quelques rares images d'inclusions pseudo-cristallines. Il est à noter que ces hépatocytes contiennent peu de glycogène normal.

Les cellules de Küpffer sont hyperplasiques et hypertrophiques. Elles délimitent des sinusoïdes difficiles à reconnaître. Ils comportent un certain degré de fibrose et les cellules font saillie dans la lumière. Ces cellules ont un noyau normal, mais le cytoplasme est complètement bouleversé par la présence des formations vésiculaires très

nombreuses. Ces vésicules ont le même aspect et le même contenu que dans les hépatocytes, elles paraissent cependant ici plus nombreuses , plus petites et de taille plus régulière. Elles occupent en totalité les masses cytoplasmiques qui paraissent faire hernie dans la lumière du vaisseau.

Ces aspects sont tout à fait en accord avec ceux rencontrés dans la littérature dans les maladies de HURLER et correspondent donc à ce diagnostic.

(Photo 15-16)

(3) Examens complémentaires

a) Ophtalmologie

- Fond d'oeil dépigmenté de type albinisme; papilles élargies à contour net, un peu cireuses sur le côté temporal.
- Troubles discrets et diffus de la transparence cornéenne,
- Rares opacités du cristallin difficiles à mettre en évidence,
- Atrophie de l'iris.

b) O.R.L.

- Pas de surdité apparente.

c) Stomatologie

- Palais ogival
- pas de protusion du maxillaire inférieur.

d) Caryotype

Enfant Isabelle
- Formule 2 n = 46 XX
- Chromatine sexuelle : 13 %
- Pas d'anomalie chromosomique systématisée.

Père

- Formule 2 n : 46 XY
- Pas d'anomalie chromosomique systématisée
- Chromatine sexuelle négative

Mère

- Formule 2 n : 46 XX
- Pas d'anomalie chromosomique systématisée
- Chromatine sexuelle : 12 %

III - EVOLUTION

1 - Croissance et développement staturo-pondéral

26 - 1 - 71	(1 mois)	Normale
poids :	3,860 kg	4,400 kg
taille :	54 cm	54,5 cm
P.C :	37 cm	38 cm
23 - 2 - 71	(14 mois)	
poids :	8,900 kg	9,100 kg
taille :	76 cm	75 cm
P.C. :	48 cm (+ 2 cm)	46 cm

2 - Développement psychomoteur

On ne note pas d'amélioration sur le plan psychomoteur, l'enfant a 2 ans, ne se tient pas debout et tient difficilement sa tête et l'on peut considérer qu'elle a un âge de développement d'environ 6 mois.

3 - Evolution des signes cliniques propres à la mucopolysaccharidose

- persistance de la dysmorphie faciale avec traits lourds et épais.

- les lésions osseuses ne semblent pas progresser et il n'y a pas d'apparition de déformation évidente des membres.

- sur le plan radiologique il n'y a pas d'évolution notable des lésions.

- l'hépato-splénomégalie persiste de façon toujours aussi importante.

- l'examen ophtalmologique montre : (février 72) :

  . rares opacités du cristallin (à D^+)

  . fond d'oeil dépigmenté de type albinisme, papilles élargies à contours nets, un peu cireuses sur le côté temporal.

- Le test de métachromasie des urines est toujours positif.

- L'enfant est toujours très sujette aux infections bronchiques.

IV - RESUME DE L'OBSERVATION

- L'enfant Isabelle G..., née le 10 décembre 1970, est hospitalisée le 26 février 1971, dans le service du Professeur REGNIER pour apparition quelques heures après la naissance d'oedèmes persistant au niveau des membres inférieurs, de la face, des mains.

L'examen clinique de cette enfant montre rapidement une dysmorphie évoquant une mucopolysaccharidose.

- Le bilan clinique montre :

  . dysmorphie surtout faciale évoquant le gargoylisme,

  . retard staturo pondéral discret,

  . important retard psycho-moteur

  . importante hépato-splénomégalie

  . quelques opacités cornéennes.

- Le bilan radiologique montre :

  . selle turcique évasée déformée en soulier

  . nette cyphose dorso-lombaire et corps vertébraux déformés.

  . pas de grosses anomalies radiologiques au niveau des membres.

- Le bilan biologique montre :

  . présence de lymphocytes vacuolés sanguins qui sont des cellules de Alder ou de Gasser.
  . présence de cellules de Gasser ou de Buhot dans la moëlle osseuse.
  . aspect anatomo-pathologique des ponction - biopsies de la rate et du foie en faveur d'une mucopolysaccharidose type HURLER.
  . Etude des mucopolysaccharides urinaires: dermatane-sulfaturie pratiquement pure.

Il s'agit donc d'une mucopolysaccharidose atypique avec un tableau clinique évoquant une maladie de HURLER, mais avec une élimination urinaire exclusive de dermatane-sulfate évoquant un syndrome de MARCTEAUX-LAMY.

PHOTO 1

PHOTO 2

PHOTO 3

PHOTO 4

PHOTO 5

PHOTO 6

PHOTO 7

PHOTO 8

PHOTO 9

PHOTO 10

PHOTO 11

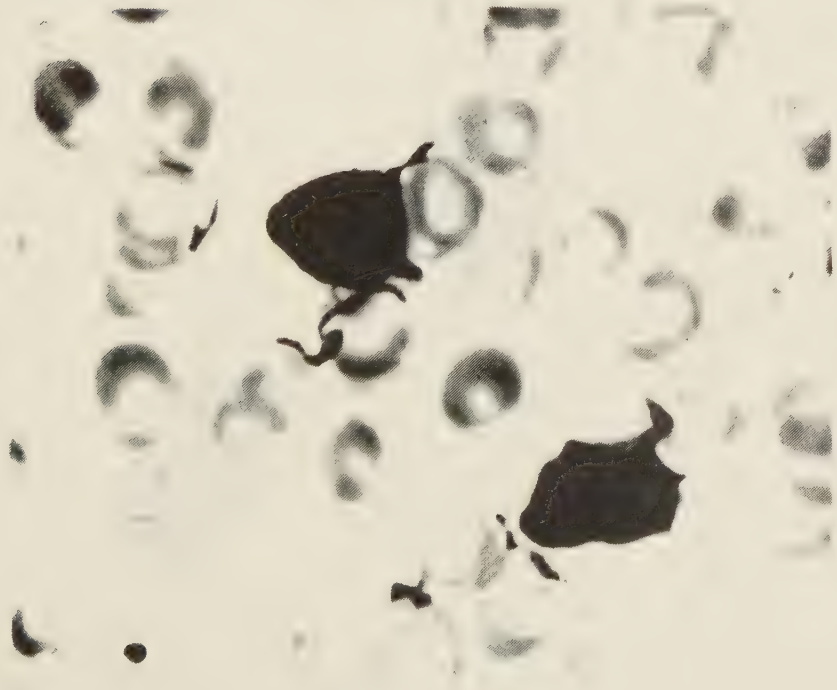

PHOTO 12

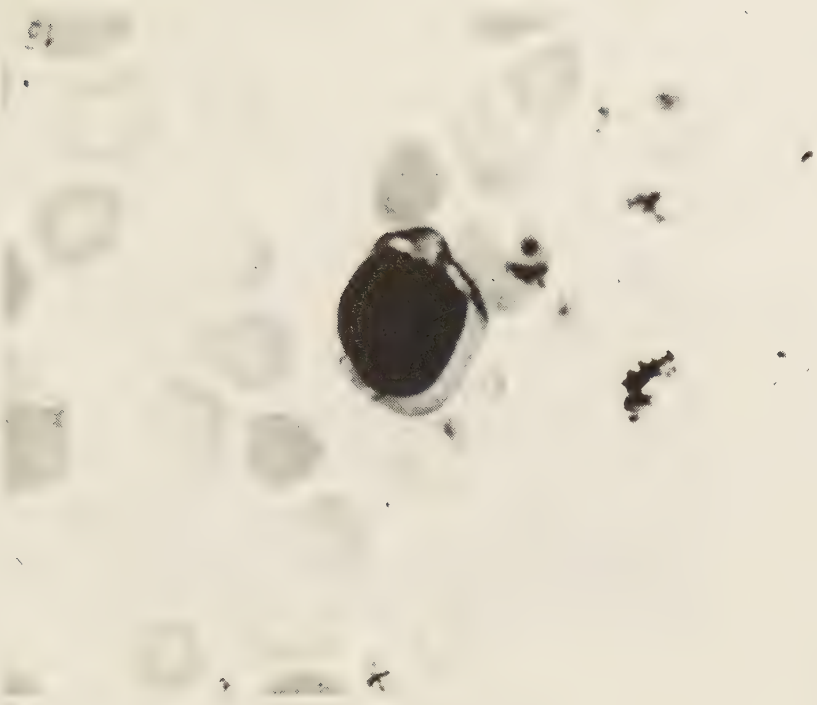

PHOTO 13

PHOTO 14

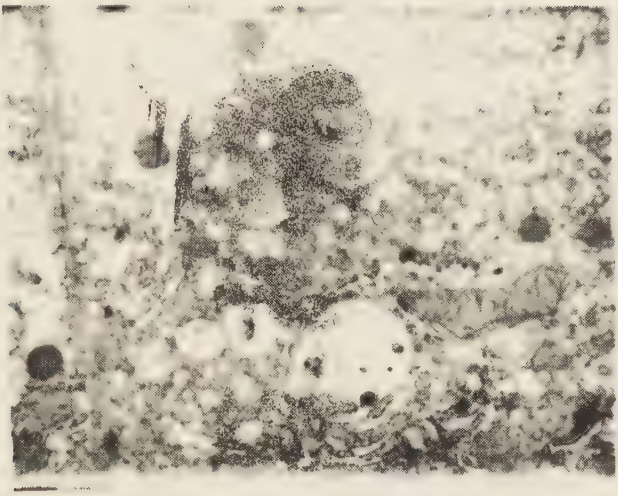

PHOTO 15

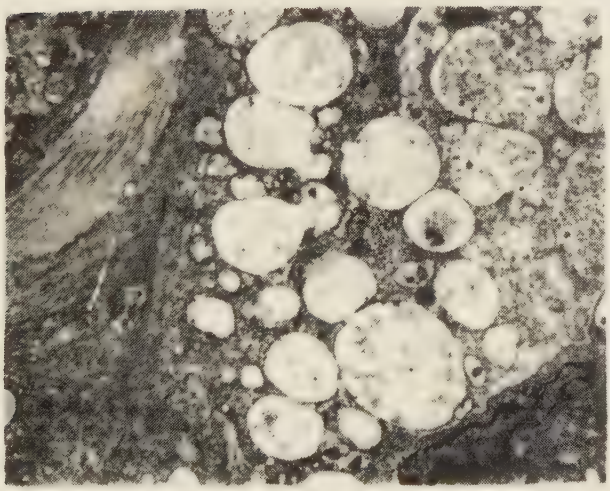

PHOTO 16

Photo 12 - Lymphocyte à granulation azurophile ; cellule de ADLER

Photo 13 - Lymphocyte à vacuole vide ; cellule de MITTWOCH

Photo 14 - Cellule réticulaire à granulations azuro-basophile ; cellule de GASSER II

Photo 15 - Microscopie électronique S.O.P.E.L.E.M. 75 Inclusion en Epon Coloration uranyle - plomb Gt In 10 000 X Hépatocyte avec de nombreuses vésicules

Photo 16 - Microscopie électronique S.O.P.E.L.E.M. 75 Inclusion en Epon Poloration uranyle - plomb Gt In 5 800 X Cellule de Küppfer avec vésicules de grosseurs diverses. Fibrose collagène adjacente.

Le terme de mucopolysaccharidose définit des affections constitutionnelles dans lesquelles il existe un désordre du métabolisme des mucopolysaccharides acides. C'est la découverte d'une accumulation de mucopolysaccharides dans les viscères qui a donné une base biochimique à ce genre d'affections. C'est pourquoi il nous parait important de faire ici une brève étude biochimique des mucopolysaccharides acides. Nous envisagerons leur structure biochimique, nous ferons un rappel de la nomenclature actuelle. Nous essaierons de dégager leur métabolisme et le rôle physiologique qu'ils jouent dans ces affections en montrant l'intérêt de leur dosage et de leur identification.

1- Structure des mucopolysaccharides acides

Ce sont des polymères dont l'unité de base est un disaccharide formé de l'union d'un acide hexuronique (ou du galactose) et d'une osamine N acétylée ou N sulfatée.

Les mucopolysaccharides ou glycannes constituent la fraction glucidique liée au protide.

A. Unité de base

C'est une unité disaccharidique formée de :

a) un résidu d'osamine (D glucosamine) N acétylée ou
(D galactosamine) N sulfatée

b) un acide Hexuronique (acide D glucuronique)
(acide L iduronique)

ou un Hexose (D galactose) dans le cas du Keratane-sulfate (21)

B. Polymérisation

- Sur cette unité de base se fixe une ou plusieurs molécules d'ester sulfurique.

POLYSACCHARIDE	UNITE DE BASE					Sulfate
	Hexosamine		Acide hexuronique ou galactose			
	D glucosamine	D-galactosamine	A.D.glucuronique	A.L. iduronique	D-galactose	
Acide hyaluronique	+		+			-
Chondroïtine		+	+			-
Chondroïtine-4-sulfate ou Chondroïtine-sulfate A.		+	+			+
Chondroïtine-6-sulfate ou Chondroïtine-sulfate C		+	+			+
Dermatane-sulfate ou Chondroïtine-sulfate B.		+		+		+
Kératane-sulfate	+				+	+
Héparitine-sulfate ou Héparané - sulfate	+		+		+	+
Héparine	+		+			+

- La partie polymérisée des mucopolysaccharides est unie à une protéine par l'intermédiaire d'un oligo saccharide.

- L'acide aminé terminal de la protéine est représenté par la sérine ou l'asparagine.

- Le caractère acide des mucopolysaccharides acides est lié :
  - soit à des groupements carhoxyliques (acide hyaluronique)
  - soit à des groupements sulfuriques
  - soit à l'association des deux

On en distingue deux groupes principaux :

* Les glycosamino-glycurono-glycannes
  -polymérisation d'une osamine et d'un acide uronique

  -on range dans ce groupe :
    - acide hyaluronique
    - chondroïtines 4 et 6 sulfate
    - dermatane sulfate
    - héparane sulfate

* Les glycosamino-glycannes
  - absence d'acide uronique dans leur structure
  - on range dans ce groupe :
    - les substances de groupes sanguins
    - les glycoprotéines de sécrétion (les mucines notamment).
    - le kératane-sulfate

Nous résumons dans un tableau la structure des M P S acides (figure 2) (87)

2 - Nomenclature actuelle

Sept mucopolysaccharides sont actuellement connus. Nous les citerons successivement sans revenir sur leur structure individuelle et sans envisager pour l'instant leur rôle physiologique.

1° Acide hyaluronique

constituant normal et abondant de la substance fondamentale et de nombreux tisus conjonctifs.

2° La chondroïtine donne naissance à 3 acides chondroïtine-sulfate :

a) chondroïtine-4-sulfate ou C.H. A S
ou chondroïtine-sulfate A

b) chondroïtine-6-sulfate ou C.H. 6 S

c) chondroïtine sulfate B ou dermatane-sulfate

3° Kératane-sulfate

4° Héparitine sulfate ou héparane-sulfate

5° Héparine

3 - Métabolisme

1°/ Biosynthèse

A) Siège

Les cellules responsables de la synthèse des mucopolysaccharides acides dérivent toutes des cellules indifférenciées du mésenchyme embryonnaire. Leur différenciation entraîne une certaine spécialisation :

- le mastocyte synthétise l'héparine et peut-être l'héparitine-sulfate

- la cellule synoviale l'acide hyaluronique

- le fibroblaste synthétise :
  .l'acide hyaluronique
  .les chondroïtines-sulfates
  .le kératane-sulfate.

B) Mécanisme

La cellule formatrice synthétise elle-même la protéine et le mucopolysaccharide.

Nous n'entrerons pas ici dans les détails des diverses réactions biochimiques fort complexes de cette biosynthèse. Pour renseignements complémentaires voir Bibliographie n° 21.

C) Facteurs intervenant dans la synthèse

a) facteurs favorisant entraînant une augmentation de la synthèse des mucopolysaccharides

- hormones sexuelles
- parathomone
- vitamine A alcool ou Rétinol (augmentation de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides lors de l'administration de Rétinol par activation de la synthèse de la cathepsine-acide) (99)

b) facteurs entraînant une diminution de la synthèse des mucopolysaccharides :

- hormones cortico-surrénaliennes

- baisse importante de la synthèse des mucopolysaccharides acides par réduction de l'A.T.P. disponible qui est la source d'énergie utilisée pour la polymérisation des monopolysaccharides lors de l'administration de cortisone.

- Vitamine C
  La carence en vitamine C entraîne une diminution de la concentration en chondroïtine-sulfate au niveau du cartilage, ce qui détermine le blocage de la formation de la galactosamine.

2°/ Dégradation

A) Siège

Elle se fait dans la substance fondamentale mais aussi dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Deux voies sont possibles :

* Ils peuvent être éliminés tels quels, après passage dans le sang circulant, par les émonctoires. Ce n'est pas la voie principale, le sérum contenant en effet une faible quantité de mucopolysaccharides. D'autre part, l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides est faible, de l'ordre de 10 à 16 mg par 24 heures.

* Les mucopolysaccharides acides subissent donc très probablement une dégradation dans l'organisme.

B) Mécanisme

La dégradation des protéoglycannes acides peut être réalisée soit par des protéases,
soit par des glycosidases.

a) La dégradation de la protéine est le fruit de l'action des protéases lysosomales (dont l'activité est augmentée en cas d'hypervitaminose A).

b) La dégradation des chaines de glycanne est plus complexe.

3°/ Equilibre anabolisme-catabolisme

Il est fonction des vitesses de la synthèse et de la dégradation des mucopolysaccharides, mais sa régularisation est fort mal connue. Ces composés montrent en particulier des variations importantes à la fois qualitatives et quantitatives en fonction de l'âge. D'une façon générale, l'anabolisme prédomine durant la croissance,

puis une stabilisation apparaît et c'est le catabolisme qui prédomine lors de la sénescence. Ainsi la production d'acide hyaluronique est caractéristique des cellules jeunes et diminue par la suite dans tout le tissu conjonctif lors du vieillissement.

Au niveau du cartilage le contenu global en mucopolysaccharides diminue avec l'âge, le contenu en chondroïtine-4-sulfate s'abaisse tandis que s'élève le taux de kératane-sulfate.

Nous voyons donc que le métabolisme des mucopolysaccharides est encore fort mal connu: leur élimination urinaire ne reflète d'ailleurs que très mal leur comportement au sein de l'organisme.

4°/ Elimination

Les mucopolysaccharides acides représentent chez le sujet sain une élimination quotidienne de 10 à 16 mg. Ils peuvent provenir des voies urinaires et du rein, mais leur répartition urinaire suit fidèlement celle observée dans le secteur plasmatique. Leur taille moléculaire est compatible avec leur filtration glomérulaire et les études structurales permettent d'envisager qu'ils représentent des produits de dégradation des mucopolysaccharides tissulaires ou cellulaires soumis à l'action des protéases et glycosidases lysosomiales.

La substance fondamentale, les parois vasculaires, mais aussi les leucocytes et les plaquettes peuvent approvisionner le secteur plasmatique en mucopolysaccharides.

Tous les types de mucopolysaccharides tissulaires, à l'exception de l'héparine, sont caractérisés dans l'urine normale.

Mais la plus importante fraction est représentée par la chondroïtine-4-sulfate (80 %) associé au dermatane-sulfate (10 %) et à l'héparan-sulfate (5 %).

En conclusion, si la synthèse du polysaccharide est en général bien connue, on ne connaît que peu de choses sur le mécanisme de la polymérisation et en particulier sur le contrôle qui permet d'obtenir une alternance régulière des unités disaccharidiques.

Le métabolisme du complexe protéique et sa régulation demeurent encore obscurs. On sait simplement de façon certaine que les mucopolysaccharides acides ont un métabolisme actif. Nous en avons pour preuve les modifications qualitatives et quantitatives des mucopolysaccharides du cartilage au cours du vieillissement; ceci confirme le métabolisme des mucopolysaccharides acides au même titre que celui des autres substances de l'organisme vivant.

4.- Rôle physiologique

Nous pouvons résumer ainsi les différentes fonctions des mucopolysaccharides acides au sein de l'organisme :

a) Maintien de la rigidité et de l'élasticité tissulaire. Ils assurent au sein de la substance fondamentale la cohésion entre les éléments constitutifs du tissu conjonctif.

b) Maintien de la balance ionique, électrolytique et du degré d'hydratation des tissus conjonctifs.

c) Lubrification des articulations et agents de résistance aux infections.

d) Facteur anticoagulant et clarifiant du sérum.

e) Rôle probable dans la synthèse des fibres orientées du collagène (pas encore démontré de façon certaine).

f) Rôle de premier plan dans la croissance des os.

ETUDE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

1. Définition

Sous l'impulsion des cliniciens, on connaissait un certain nombre d'affections dont les manifestations s'apparentaient à celles de la maladie de Hurler. Ces affections sont longtemps regroupées sous le terme de "gargoylisme" alors qu'elles révèlent une grande hétérogénéité.

La découverte de mucopolysaccharides acides dans les tissus, puis dans les urines de ces malades va individualiser et définir de façon précise ces affections jusque là classées simplement dans le cadre des thésaurismoses.

Le terme de mucopolysaccharidose regroupe actuellement un certain nombre d'affections constitutionnelles qui ont pour caractère essentiel un désordre du métabolisme des mucopolysaccharides acides de l'organisme de ces malades.

L'étude de ces maladies doit donc, pour être complète, rassembler la clinique, l'anatomo-pathologie, la biochimie, l'enzymologie et la génétique.

2. Etude clinique

Les mucopolysaccharidoses se traduisent par une surcharge viscérale multiple, des troubles de la croissance enchondrale plus ou moins sévères et dans certaines d'entre elles, par une dégradation mentale, le plus souvent rapidement évolutive, du moins dans les trois premiers types.

Actuellement la nomenclature internationale, récemment élaborée à Paris et qui reprend la classification de Mc KUSICK, distingue six types de mucopolysaccharidoses. Nous allons étudier ici les principaux caractères cliniques, morphologiques et radiologiques de ces six types de mucopolysaccharidoses, sans aborder, pour l'instant les mucopolysaccharidoses atypiques.

1°/ Mucopolysaccharidose type 1 ou maladie de HURLER

L'affection devient cliniquement évidente à un âge variable, en général vers la 2° année de la vie (possible avant 6 mois).

Les principales caractéristiques cliniques, morphologiques et radiologiques sont les suivantes :

- habitus dysmorphique
- faciès grimaçant d'aspect vieillot

• Anomalies dysmorphiques au niveau de :

- crâne
- face (gargoylisme)
- thorax (cyphose)
- membres (limitations articulaires)

• Retard staturo pondéral seulement après la première année aboutissant à un nanisme.

• Anomalies viscérales :
- hernies inguinales et ombilicales
- hépato-splénomégalie
- troubles trophiques des téguments et phanères
- fin duvet sur le corps (lanugo)
- souffle cardiaque fréquent

• Anomalies radiologiques

- augmentation du volume du crâne
- déformation de la selle turcique en oméga
- vertèbres ovoïdes et déformées
- altération du bassin
- altération des os longs

• Le développement psycho-moteur est normal pendant la première et même parfois la deuxième année de la vie, puis s'arrête et une véritable dégradation mentale s'installe.

. L'examen ophtalmologique décèle des opacités cornéennes.

. Examen O.R.L.: fréquence d'une baisse précoce et considérable de l'acuité auditive.

. Examen Stomato : retard important de l'éruption dentaire.

L'évolution se fait vers la mort souvent avant l'âge de 10 ans par défaillance cardiaque ou infection pulmonaire intercurrente.

Nous pouvons dire en conclusion que le tableau clinique se complète au fil des ans à partir de la date d'apparition des premiers signes: ces enfants semblent normaux à la naissance, de poids élevé. La cyphose apparaît entre 6 et 12 mois et bien plus tard l'hépatomégalie. A ce stade le développement pondéral est moins accentué que le développement statural. Ce n'est qu'entre 2 et 4 ans qu'apparaissent les manifestations cornéennes spécifiques de la maladie pouvant conduire en quelques années à la cécité complète (elles ont pu être observées dès avant l'âge de 6 mois).

Ces caractères cliniques et radiologiques sont assez spécifiques de l'affection, mais il existe bien sûr de très nombreuses variations individuelles.

2°/ Mucopolysaccharidose type II ou maladie de HUNTER.

Cette mucopolysaccharidose ne diffère pas cliniquement de façon notable de la maladie de HUNTER; les caractéristiques cliniques sont également :

. habitus dysmorphique
. faciès grimaçant
. anomalies dysmorphiques :
  - dysmorphie faciale
  - nanisme
  - hépato splénomégalie
  - hernies inguinales et ombilicales
  - raideurs articulaires.

. La détérioration mentale progresse lentement mais peut être précoce et sévère.

. Les cornées sont toujours claires chez les enfants (discrète opacification chez les sujets plus âgés).

. Surdité plus fréquente
. Evolution plus lente (suivies parfois au-delà de 30 ans)
. Altérations squelettiques plus discrètes (cyphose lombaire rare).

Le diagnostic différentiel entre maladies de HURLER et de HUNTER est parfois très difficile. Dans les deux cas, la rapidité d'installation du retard statural et psychomoteur et la date d'apparition des diverses manifestations cliniques sont très variables et même l'absence d'opacités cornéennes au cours des premières années de la vie n'exclut pas le type 1.

3°/ Mucopolysaccharidose type III ou

Syndrome de San Filippo.

MAROTEAUX et LAMY ont précisé les caractères cliniques et radiologiques de ce syndrome et ont proposé le terme d'"oligophrénie polydystrophique", le retard mental dominant le tableau clinique.

Nous pouvons résumer ainsi les principaux caractères cliniques :

- modifications crânio-faciales évoquant le type 1 mais plus discrètes.
- membres souvent normaux
- hépatomégalie fréquente
- splénomégalie rare
- cornées claires
- développement statural satisfaisant les premières années de la vie puis ralentit quelque peu.

- développement psycho moteur paraît normal durant les premiers mois de la vie, puis une dégradation mentale profonde s'installe rapidement.

- les altérations osseuses sont proches de celles de la forme II encore plus discrètes.

- l'évolution est fatale en général avant la puberté.

Le diagnostic différentiel entre cette affection et la forme I et II est très difficile, la dysmorphie faciale étant également discrète au début du type I et dans le type II. La signification de l'absence d'opacités cornéennes est également discutable, de très nombreuses variations individuelles interviennent ici aussi, mais cependant l'ensemble des signes cliniques et radiologiques est habituellement très évocateur de ce syndrome.

4°/ Mucopolysaccharidose type IV ou

Syndrome de MORQUIO

Au sein de ce syndrome furent d'abord évoqués deux groupes d'affections : le groupe avec localisation exclusivement squelettiques et celui présentant en plus une participation viscérale. En fait les manifestations extra squelettiques sont constantes dans la maladie de MORQUIO mais se manifestent souvent tardivement et sont en général discrètes. Leur diagnostic nécessite des techniques spécialisées, ce qui explique leur absence dans les descriptions anciennes.

Les premières manifestations cliniques apparaissent en général au cours de la 2ème année de la vie, ce sont la déformation du thorax et les troubles de la marche secondaire au genu valgum.

A l'examen clinique on note essentiellement :

- dysmorphie faciale (protrusion du massif facial inférieur)
- tête de volume normal (cou court)
- anomalies de calcification des dents (émail grisâtre)
- saillie antérieure du sternum et cyphose dorso-lombaire
- souffle cardiaque fréquent
- hépatomégalie et hernies rares
- genu valgum quasi constant (très accentué)
- anomalies vertébrales entraînant des compressions médullaires d'où des troubles neurologiques.
- déformations thoraciques d'où troubles respiratoires

. retard statural modéré au début devient rapidement sévère, la croissance s'arrête précocement, la taille ne dépasse jamais 1,20 m.

. le développement psychique reste normal

. Ces malades ne dépassent rarement pas 30 à 40 ans.

Ici encore les caractéristiques cliniques paraissent assez spécifiques de ce syndrome, c'est peut-être la conservation de l'intégrité psychique qui en est le caractère dominant au sein des mucopolysaccharidoses.

5°/ Mucopolysaccharidose de type V ou syndrome de ULRICH - SCHEIE

Cette forme de mucopolysaccharidose est également connue sous le nom de "Spät-Hurler", elle concerne les adultes .

Les principales caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- anomalies morphologiques discrètes
- réduction modérée de la taille
- opacités cornéennes très importantes
- déformation des mains en griffe
- intégrité psychique longtemps conservée et évolution longue
- insuffisance aortique fréquente
- modifications discrètes du squelette

Il est bien difficile d'affirmer que cette forme tardive de mucopolysaccharidose corresponde à une entité autonome.

6°/ Mucopolysaccharidose type VI ou syndrome de MAROTEAU - LAMY (74)

En raison de la prédominance des troubles morphologiques de ce syndrome, les auteurs ont proposé le terme de "nanisme polydystrophique".

Les principaux caractères cliniques sont les suivants :

- dysmorphie faciale discrète
- discrète saillie sternale antérieure cyphose lombaire
- genu valgum
- souffle cardiaque fréquent
- hépatosplénomégalie
- opacités cornéennes
- surdité.

. Retard staturo pondéral vers la 2ème ou 3ème année de la vie, surtout les membres et le tronc (retard de croissance).

. Développement psycho-moteur peu touché

. Importantes modifications squelettiques

Au cours de cette étude clinique, morphologique et radiologique, nous avons tenté de préciser les principales caractéristiques de six variétés de mucopolysaccharidoses. Bien sûr cette étude clinique n'est pas suffisante pour identifier chacune de ces six mucopolysaccharidoses. En dehors du syndrome de MORQUIO et du syndrome de SHEIE, il apparaît que le diagnostic différentiel entre les quatre autres formes est loin d'être toujours aisé.

Pour chaque type de mucopolysaccharidose les manifestations cliniques et les anomalies squelettiques sont d'intensité fort variable. De nombreuses formes de mucopolysaccharidoses n'entrent pas dans ce cadre précis de caractères typiques et certaines apparaissent en quelque sorte comme des formes hybrides associant dans leur tableau clinique des caractères typiques à la fois de plusieurs formes décrites précédemment. Ainsi la présence ou l'absence de tel ou tel caractère clinique ou radiologique n'est pas nécessairement caractéristique de tel ou tel syndrome. De ce fait résulte sans doute la multiplicité des formes frustes et des pseudo-syndromes fréquemment décrits parfois appelés mucopolysaccharidoses atypiques en raison de l'existence de certains signes de ces affections mais dont le tableau clinique n'est pas toujours très évocateur d'une mucopolysaccharidose.

Certains auteurs (MAROTEAU, janvier 1970) (71) parlent de mucolipidoses, affections dans lesquelles l'existence d'un désordre portant sur les mucopolysaccharides ne semble pas discutable même si la surcharge en lipides est parfois prédominante.

Au total, ces maladies, ou moins certaines d'entre elles se présentent comme des lipomucopolysaccharidoses; toutefois certaines lipidoses se comportent comme une surcharge en mucopolysaccharides acides et ne sont pourtant pas classés parmi les mucopolysaccharidoses.

3. Etude anatomo - pathologique

Déjà en 1945 VAN BOGGART avait émis l'hypothèse de thésaurismose à propos d'un cas de maladie de HURLER. C'est C.L. TUTHIL en 1929, en pratiquant une autopsie d'un malade de G. HURLER qui ouvre l'ère anatomo-pathologique. Il décrit au sein des divers parenchymes une substance de surcharge qu'il suppose être de nature liquidique.

Mais il faut attendre les travaux de BRANTE et d'UZMAN en 1952 et 1955 pour que la nature de la surcharge soit précisée.

Les lésions de ces maladies associent des modifications structurales liées aux anomalies enzymatiques et une surcharge par des produits de déchets. Ce sont eux qui, en général les plus visibles, se déposent sur des tissus différents selon les affections, et sont à l'origine des premières études histologiques.

1°/ Examen de l'oeil

Les études de la cornée ont suscité un intérêt tout particulier et nous avons vu l'importance de la présence ou non de lésions dans l'établissement du diagnostic précis de tel ou tel type de mucopolysaccharidoses.

Les auteurs se sont surtout attachés à la recherche du substratum de cette opacité cornéenne. Les premiers auteurs parlèrent de "kératite lipidique" mais les coupes en congélation ne révèlent pas de lipides. En 1952 FRANCOIS et RABECY mettent en évidence dans la cornée des grains métachromatiques et POULIQUEN en 1967 démontre qu'elles contiennent des mucopolysaccharides, dans un cas de maladie de HURLER.

L'étude au microscope électronique montre des fibroblastes tantôt encore actifs avec quelques grandes vacuoles, tantôt à cytoplasme presque entièrement remplacé par des vésicules multiples, claires à contenu floconneux ou sombres à contenu granulo-membraneux-vacuolaire.

Les cellules de l'épithélium cornéen sont vacuolées, à contenu fer colloïdal +, on pense qu'il s'agit là du stockage passif de matériel produit par des fibroblastes.

GOLBERG et DUKE en 1967 font une étude complète sur la pathologie de l'oeil dans la maladie de HUNTER. Sur le plan histologique la cornée montre des dépôts granulaires subépithéliaux PAS + et fer colloïdal + mais pas d'atteinte du stroma cornéen.

L'épithélium pigmentaire de l'iris est épaissi mais surtout les cellules des procès ciliaires sont tuméfiées, vacuolées, remplies de matériel fer colloïdal +.

L'atteinte de la rétine est surtout marquée par la réduction de l'épithélium pigmentaire, des cellules ganglionnaires, des cônes et bâtonnets, mais on ne voit pas de cellules vacuolées ni granulées. Ce sont des migrations pigmentaires qui rendent par ailleurs compte de l'aspect ophtalmoscopique.

Ces données anatomo-pathologiques de l'atteinte cornéenne ne sont pas identiques pour toutes les mucopolysaccharidoses et nous avons vu que les diverses affections ne présentent pas toutes les mêmes anomalies.

2°/ L'étude de la peau

Elle montre essentiellement une atteinte des fibroblastes du derme qui sont souvent vacuolées. Mais l'atteinte est souvent visible microscopiquement et l'on a pu parler d'"épaississements cutanés localisés". Il existe de plus une accumulation de fer colloïdal +, P.A.S +, métachromatique au bleu de Toluidine, dans les cellules épidermiques elles-mêmes. Ici encore cette atteinte est variable selon le type de mucopolysaccharidose et nous reviendrons sur l'étude des fibroblastes cutanés lors de l'étude de l'exploration biochimique et enzymatique des mucopolysaccharidoses.

3°/ L'étude du système nerveux central

Elle a suscité un intérêt très particulier surtout bien sûr, dans les formes de mucopolysaccharidose avec participation du système nerveux central.

a) Sur le plan macroscopique on remarque souvent une discrète atrophie cérébrale, un épaississement méningé et parfois même des lacunes péri-vasculaires dans la substance blanche.

b) D'une façon générale à l'étude microscopique (optique) on retrouve des lésions assez voisines dans les différentes formes de mucopolysaccharidoses.

Le caractère le plus frappant est la déformation des cellules nerveuses qui sont tuméfiées et souvent "ballonisées" par l'accumulation de produits anormaux qui repoussent à un pôle de la cellule les noyaux et organites.

Le nombre des corps de NISSL est diminué. Ce matériel de surcharge est essentiellement de nature glycolipidique, mais aussi mucopolysaccharidique acide.

c) Microscopie électronique

Cette accumulation correspond aux corps "zébrés", formés d'empilement de membranes denses parallèles, grossièrement planes, avec une périodicité de 5 à 7 mn, bordés par une membrane simple. Ces corps zébrés semblent être de nature ganglioside. On trouve également des vacuoles intra-cytoplasmiques, dont le contenu serait mucopolysaccharidique acide.

d) Siège de l'accumulation

L'accumulation siège dans le périkaryon, les dendrites de cellules de Purkinje et rarement dans les axones. Il semble que les neurones les plus touchés soient du type moteur, en particulier la corne antérieure de la moëlle, les noyaux moteurs des nerfs crâniens, les

grandes cellules de l'écorce. Les olives bulbaires, le centre médian du thalamus, le champ de Sourner de la corne d'Ammon paraissent au contraire relativement épargnés. Quelques corps zébrés et vacuolés sont également aperçus dans la glie. La myéline est normale. Dans les espaces péri-vasculaires dilatés, les cellules adventicielles sont multipliées, elles montrent une accumulation de lipides et des inclusions métachromatiques.

Le nerf périphérique ne semble pas avoir été étudié, les cellules ganglionnaires contiennent des produits analogues à celle des neurones centraux.

4°/ Etude ultrastructurale du parenchyme hépatique.

L'hépatosplénomégalie n'est pas retrouvée dans toutes les formes de mucopolysaccharidoses. Lorsque elle est présente, elle évoque une surcharge graisseuse, déjà confirmée dès 1935 (REILLY).

a) Hépatocytes

Ils sont de taille normale, on observe dans leur cytoplasme :

1° Les vacuoles anormales contenant des mucopolysaccharides acides.

Leur taille varie de 0,5 à 3 microns, elles sont régulières, arrondies ou ovales et leur nombre varie de 3 à 10. Mais ce cytoplasme n'est jamais entièrement occupé par les vacuoles; elles sont nombreuses au pôle biliaire de la cellule.

Leur contenu se présente sous trois aspects différents :

- soit électroniquement vide,
- soit d'aspect poussièreux, floconneux, granuleux,
- soit d'aspect vésiculeux.

2° Les vacuoles correspondant à la surcharge graisseuse

Elles sont régulièrement arrondies, de 1,5 à 2,5 microns de diamètre; de coloration grisâtre, homogène mais parfois d'aspect strié.

3° Les dépôts osmiophiles

Ils se présentent sous deux formes :

- soit sous forme de corps membraneux, correspondant à des dépôts de lipides complexes, assez rares.
- soit sous forme de dépôts ovalaires, irréguliers, de densité variable correspondant à des dépôts de lipofuchsines.

Le reste du cytoplasme des hépatocytes est peu modifié, à noter simplement l'absence de corps denses péribiliaires : le pôle biliaire de l'hépatocyte en est dépourvu. Les sacs ergastoplasmiques sont légèrement dilatés.

b) Cellules de KUPFFER

Leur cytoplasme comporte des dépôts anormaux :

1° Vacuoles contenant des mucopolysaccharides acides

Elles sont identiques à celles des hépatocytes et se présentent sous le même aspect. Leur diamètre est compris en 0,1 et 2 microns. Elle sont parfois très nombreuses et repoussent le noyau à la périphérie de la cellule.

2° Vacuoles contenant des graisses

Elles sont rares et toujours associées à des vacuoles de mucopolysaccharides acides.

En conclusion de cette étude nous retenons essentiellement l'absence des lysosones sous leur forme habituelle, ils sont retrouvés sous une forme modifiée, représentée par les vacuoles anormales de mucopolysaccharides acides. Les organites intra-cellulaires des hépatocytes et des cellules de KUPFFER ne sont pas altérés. La nature lysosomiale des vacuoles de mucopolysaccharides acides est reconnue par tous les auteurs. (5)

Remarquons en terminant cette étude qu'il est difficile de détecter les surcharges en microscopie optique sur des coupes histologiques, après techniques habituelles de fixation et de coloration à cause de l'extrême solubilité du produit de surcharge en milieu aqueux. C'est la découverte en microscopie optique et électronique d'une surcharge vacuolaire qui fait poser le diagnostic de mucopolysaccharidose acide d'après les affinités tinctoriales particulières et les caractères morphologiques que présentent les dépôts anormaux.

5°/ Etude des cellules de la moëlle osseuse et du sang.

A - Dans le sang

1° L'anomalie d'ALDER ou REILLY-ALDER

Découverte par ALDER en 1938 elle se caractérise par la présence de nombreuses granulations volumineuses, grossières, azurophiles et métachromatiques au bleu de Toluidine, occupant presque tout le cytoplasme et recouvrant le noyau.

Ces granulations s'observent dans les polynucléaires, parfois aussi dans les lymphocytes et les monocytes. Elles sont, en partie du moins, de nature mucopolysaccharidique.

Ces anomalies s'observent de façon très inconstante dans diverses mucopolysaccharidoses : maladies de HURLER, de HUNTER, de SCHEIE, de MORQUIO.

2° La cellule de GASSER

Décrite par GASSER en 1950, cette cellule est un lymphocyte dont le cytoplasme contient quelques vacuoles groupées en général à un pôle de la cellule et centrées par un point sombre basophile de nature mucopolysaccharidique acide.

Elle s'observe de façon variable dans diverses mucopolysaccharidoses : maladie de HURLER (quasi constante mais en très petit nombre), maladie de HUNTER, maladie de SAN FILIPPO (fréquente et grand nombre) syndrome de SCHELE.

3° La cellule de MITTWOCH

Il s'agit d'un lymphocyte présentant de nombreuses vacuoles vides. Il n'est pas spécifique des mucopolysaccharidoses mais évoque simplement une maladie par surcharge. Il a été observé dans les mucopolysaccharidoses, des mucolipidoses, des gangliosidoses. Il a même été observé dans certains cas d'encéphalites et d'affections du système nerveux central tout à fait indépendantes des mucopolysaccharidoses ou des lipidoses.

B - Dans la moëlle

1° L'anomalie de ALDER est parfois retrouvée dans les cellules jeunes de la lignée granuleuse.

2° La cellule de BUHOT ou GRIFFITH-FINDLAY

Décrite en 1958 il s'agit d'une cellule plasmocytaire dont le cytoplasme présente de nombreuses vacuoles. Le centre des vacuoles est occupé par une tâche sombre de forme variable (bâtonnet, point, châton de bague).

Il s'agirait de mucopolysaccharides acides.

On l'observe dans les diverses mucopolysaccharidoses (HURLER, HUNTER, SANFILIPPO) et parfois même dans certaines mucolipidoses.

3°. La cellule de GASSER II

C'est une volumineuse cellule réticulo-histiocytaire dont le cytoplasme contient de nombreuses granulations volumineuses azuro-basophiles non métachromatique. Elle a été signalée dans la maladie de HURLER.

6°/ Autres organes et tissus

L'atteinte du tissu conjonctif et des tissus de soutien se retrouve dans pratiquement toutes les formes. Les lésions le plus souvent rencontrées sont surtout une atteinte sous-endocardique avec un épaississement de l'endocarde et de l'intima des premiers centimètres de l'aorte. Les valves mitrales sont souvent rétractées et épaissies. D'une façon générale les fibroblastes dermiques, les ostéoblastes, les chondroblastes sont vacuolés, il s'agit d'une accumulation de mucopolysaccharides. La substance fondamentale paraît altérée, hyalinisée, mucoïde.

Les lésions diffuses sont donc observées avec présence des mêmes vacuoles dans les cellules d'origine mésenchymateuse . De ce fait des biopsies peuvent être pratiquées en divers endroits, en particulier au niveau de la peau.

7°/ Dans les urines

On retrouve des granulations métachromatiques dans les cellules épithéliales et parfois même isolément. Ces granulations s'observent parfois chez le sujet sain surtout en cas d'infection urinaire et au cours des mucopolysaccharidoses et surtout des sulfatidoses.

Ici encore on peut identifier des granulations métachromatiques. On les observe chez le sujet sain dans 0,1 à 6 % des fibroblastes en culture.
Au cours des mucopolysaccharidoses on les retrouve dans 60 à 90 % des fibroblastes.

Nous reviendrons sur ce problème des cultures de fibroblastes lors de l'étude de l'exploration génétique des mucopolysaccharidoses.

4. ETUDE GENETIQUE

Depuis l'isolement de la maladie de HURLER en 1917, la génétique des mucopolysaccharides a fait l'objet de très nombreux travaux.

En 1936, COCKAYNE considère le gargoylisme comme exclusivement récessif autosomique. En 1946, NJA démontre l'existence d'un deuxième mode de transmission, récessif lié au sexe . Cette forme récessive, liée au sexe sera prouvée par les recherches ultérieures (biochimiques en particulier), mais déjà on connaît ses particularités cliniques et radiologiques.

Nous allons envisager ici l'étude des différentes variétés génétiques des mucopolysaccharidoses. Nous étudierons les six types de mucopolysaccharidoses actuellement individualisés :

- Maladie de HURLER
- Maladie de HUNTER,
- Maladie de MORQUIO,
- Maladie de SCHEIE,
- Maladie de SAN FILIPPO,
- Maladie de MAROTEAUX-LAMY.

1°/ Maladie de HURLER

Beaucoup d'études génétiques sur la maladie de HURLER ont été entachées d'erreur car plusieurs affections avaient été groupés sous le terme de gargoylisme.
Il convient actuellement de rejeter du cadre de la maladie de HURLER bon nombre d'observations atypiques qui nécessiteront des recherches ultérieures. C'est la forme récessive autosomique.

Elle se caractérise essentiellement par :

- -atteinte égale des 2 sexes.
- -parents toujours indemnes,
- -fréquence de cas familiaux (plusieurs cas dans un même fratrie)
- -élévation significative du taux de consanguinité.

2°/ Maladie de HUNTER

La maladie de HUNTER se transmet sur le mode récessif lié au sexe. La mère est conductrice hétérozygote de la tare et seuls les garçons sont touchés.

3°/ Maladie de MORQUIO

Cette maladie fut rangée dans le cadre des mucopolysaccharidoses lors de la découverte de l'élimination de kérato-sulfate dans les urines de ces malades. La transmission récessive autosomique est actuellement certaine : les cas familiaux sont toujours observés dans une fratrie. Le pourcentage des malades chez les frères et les soeurs est de 21,8 %, chiffre compatible avec celui de 25 % attendu en cas de transmission récessive autosomique. Le taux de consanguinité des parents est élevé (voisin de 20 %).
Les parents sont toujours cliniquement normaux.

Une survie prolongée est fréquente, d'où la confusion souvent faite avec la forme tardive de maladie de HURLER.

4°/ Maladie de SAN FILIPPO

Il s'agit ici encore d'une transmission récessive autosomique; les principaux caractères sont les suivants:

- atteinte des deux sexes,
- intégrité des parents,
- plusieurs cas dans une même fratrie,
- consanguinité élevée (25 %)

5°/ Maladie de MAROTEAU-LAMY

La transmission est récessive autosomique.

6°/ Maladie de SPAT-HURLER

La transmission est récessive, autosomique, mais il est impossible d'affirmer que l'autonomie de cette forme tardive soit due à un gène récessif autosomique différent de la maladie de HURIER.

*
* *

Au terme de cette étude génétique nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Seule la maladie de HUNTER se transmet sur le mode récessif lié au sexe, c'est-à-dire que dans ce cas la mère est conductrice hétérozygote pour la tare et seuls les garçons sont touchés.

Les autres mucopolysaccharidoses se transmettent sur le mode récessif autosomique, c'est-à-dire que les deux ascendants sont hétérozygotes.

L'étude :

- de la mère en cas de maladie de HUNTER,
- des deux parents dans les autres variétés de mucopolysaccharidoses pourrait se faire par culture de leurs fibroblastes :

- les hétérozygotes présenteraient les mêmes anomalies que les malades.

- chez la mère en cas de maladie de HUNTER on a mis en évidence une double population de fibroblastes dont une seule est atteinte (ce fait n'est cependant ni constant ni pathognomonique).

C'est donc ici que se place le problème du dépistage des hétérozygotes, dépistage semble-t-il en partie possible par la mise en évidence des granulations métachromatiques dans les cultures de fibroblastes cutanés de sujets atteints de mucopolysaccharidoses. Ces granulations se retrouvent également chez les parents hétérozygotes et la mère dans le cas de maladie de HUNTER.

Des études sur clones cellulaires ont montré que chez les jeunes hétérozygotes toutes les cellules d'une même population sont porteuses de granulations métachromatiques si la cellule mère en possède elle-même et en sont dépourvues dans le cas contraire.

C'est dire toute l'importance de ces faits dans les familles où la maladie obéit au mode de transmission récessive liée au sexe (maladie de HUNTER). Il serait en effet très important de pouvoir affirmer qu'une soeur ou une tante n'est pas hétérozygote et ne risque pas de transmettre la maladie.

Il semble actuellement, bien que cela ne soit pas absolument formel, que chez ces femmes les cultures de fibroblastes permettraient d'affirmer qu'elles ne transmettent pas la tare si elles ne montrent pas de granulations métachromatiques. Les prélèvements devront être

effectués dans plusieurs zones et 4 ou 5 cultures chez un même sujet sont indispensables afin de pouvoir donner quelque valeur aux réponses trouvées.

5. ETUDE ENZYMATIQUE

C'est très probablement un trouble enzymatique qui est à l'origine du désordre métabolique des mucopolysaccharides et c'est ce trouble qui pourrait expliquer les maladies de surcharge dont font partie les mucopolysaccharidoses.

Il semble actuellement qu'il s'agisse de l'absence congénitale d'un des hydrolases acides des lysosomes et les mucopolysaccharidoses seraient donc des maladies lysosomiales congénitales. D'après ce concept l'absence congénitale d'une de ces enzymes des lysosomes provoque l'accumulation intra-vacuolaire de toutes les substances qui auraient normalement été dégradées par cette enzyme.

D'autres hypothèses mettent en jeu un trouble de la synthèse, il s'agirait alors d'une erreur enzymatique portant soit sur la liaison elle-même, soit sur la structure de la protéine. Mais nous reviendrons sur ces faits lors de l'étude de la physiopathologie des mucopolysaccharidoses. Etudions ici les modifications d'activité des enzymes mis en cause dans l'accumulation des mucopolysaccharides acides au sein des différents parenchymes.

1°. Dans le foie

C'est la béta-galactosidase acide qui a été le plus étudiée. Dans la plupart des cas de maladie de HURLER, l'activité de la béta-galactosidase est très abaissée, de l'ordre de 20 % au-dessous de la normale. Cette diminution est également retrouvée dans la peau et le cerveau, mais pas dans le rein, la rate, les poumons, ni les leucocytes.

Selon COMMANN et HULTBERG, il existerait trois fractions de galactosidase ayant leur maximum d'activité in vitro à des ph différents (la diminution d'activité serait moins importante avec un ph alcalin), et la maladie de HUNTER se caractériserait par un déficit portant sur une fraction différente de celle caractérisant la maladie de HURLER.

Il a été vérifié que le foie de ces malades ne contient pas d'inhibiteurs de la galactosidose.

D'une façon générale il existe donc une très nette diminution de la béta galactosidase, mais ceci n'est pas constant.

En effet cette béta galactosidose peut avoir au contraire une activité fortement augmentée, c'est le cas dans les lipomucopolysaccharidoses du type HURLER et pseudo-HURLER :

- lipomucopolysaccharidose de SPRANGER ou mucolipidose de type I.

- une forme particulière de maladie de HURLER avec élimination urinaire exclusive de dermatane-sulfate, aurait une très haute activité de la β galactosidase, le tableau clinique évoquant un syndrome de SAN FILIPPO.

Il est à noter cependant que dans la mucolipidose type II, l'activité de la béta galactosidase est plutôt réduite.

Parfois on trouve une absence totale de galactosidase; c'est le cas de malades atteints de maladie de pseudo-HURLER appelée encore monosialogangliosidose du fait de l'accumulation dans le cerveau du ganglioside GM 1. Cette affection est encore appelée mucopolysaccharidose Gal.

D'autres enzymes hépatiques ont été étudiés et d'une façon générale leur activité est très augmentée. C'est le cas des enzymes suivants :

- N-acétyl- β -glucosaminidase,
- N-acétyl- β -galactosaminidase,
- α fucosidase,
- β glucuronidase,
- α glucosidase,
- β glucosidase,
- β xylosidase,
- α mannosidase,
- cathépsine acide,
- phosphatase acide.

Dans la mucopolysaccharidose F ou fucosidose, il existe une absence totale d'α - L - fucosidase hépatique.

Nous voyons ici l'extrême difficulté de cette étude enzymatique dont les techniques d'étude sont très délicates. Aussi de nombreux troubles enzymatiques ne sont pas encore élucidés, en particulier en ce qui concerne les autres mucopolysaccharidoses typiques autres que les maladies de HURLER et HUNTER.

2°. Dans les urines

Etude des arylsulfatases A et B.

Dans les maladies de HURLER, de HUNTER et les autres mucopolysaccharidoses étudiées on a mis en évidence une augmentation de l'activité arylsulfatasique B et parfois A.

3° Dans les leucocytes

L'étude de l'activité arylsulfatasique des leucocytes est possible mais les résultats ne sont pas encore connus dans les mucopolysaccharidoses.

Il semble donc que l'étude enzymatique des mucopolysaccharidoses puisse contribuer pour une large part à la compréhension des troubles métaboliques des mucopolysaccharides acides et puissent nous permettre d'élucider davantage la physiopathologie des mucopolysaccharidoses.

6/ EXPLORATION BIOCHIMIQUE DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Afin d'explorer correctement la biochimie des mucopolysaccharidoses, il serait normal d'envisager d'abord l'exploration de l'anabolisme des mucopolysaccharides et ensuite leur catabolisme. En pratique clinique c'est en fait le catabolisme qui est étudié en premier lieu. En effet il permet de reconnaître la mucopolysaccharidose et son type puisque nous avons vu que l'élimination urinaire en excès de ces métabolites, permet de caractériser ces diverses affections et de les classer du moins en partie.

Mais n'oublions pas au début de cette étude de préciser quelques points importants:

1°/ Ces mucopolysaccharides urinaires ne reflètent qu'une faible fraction des produits du catabolisme, mais leur étude est cependant la seule actuellement qui permette l'analyse de ce catabolisme.

2°/ L'excrétion urinaire des mucopolysaccharides n'est souvent décelable qu'après plusieurs années d'évolution.

3°/ Au fil des années le taux urinaire de ces mucopolysaccharides peut diminuer et même disparaître.

4°/ Leur excès permet de penser qu'il existe une surcharge tissulaire et leur type permet de penser que cette surcharge tissulaire est faite du même (ou des mêmes) mucopolysaccharide acide que celui en excès dans urines. (ce fait n'est cependant pas absolument certain).

A- Exploration du catabolisme des mucopolysaccharides acides :

a) Sujet normal :

Chez le sujet sain, ils représentent une élimination quotidienne de 10 à 16 mg; mais les valeurs sont fonction de l'âge, du sexe et aussi de la variante technique (d'où l'importance de connaître les normes du laboratoire pratiquant le dosage), nous pouvons les exprimer ainsi (86)

- chez l'homme : $5,7 \pm 1,2$ mg/ 24 heures

- chez la femme $4,1 \pm 1,1$ mg/ 24 heures

soit dans les deux sexes inférieures à 5 mg/l.

- chez l'enfant elles sont :

- inférieures à 20 mg/l chez le nourrisson
- inférieures à 10 mg/l chez l'enfant.

(exprimé en acide glucuronique). Il augmente légèrement jusqu'à la puberté, diminue ensuite progressivement jusqu'aux valeurs normales de l'adulte.

b) Dans les mucopolysaccharidoses

Le taux global d'élimination est augmenté, il est variable selon la nature du mucopolysaccharide éliminé en excès. Nous savons en effet que le dosage global des mucopolysaccharides tel qu'il est réalisé actuellement ne peut dépister que les anomalies d'élimination du groupe

des glycosamino-glycurono-glycannes, le kératane-sulfate n'est donc pas dosé. C'est donc dire que ce taux global peut être normal si l'élimination pathologique ne concerne que le kératane-sulfate.

Le dépistage et le dosage de tous les autres mucopolysaccharides acides dans les urines de ces malades est donc possible. Les mucopolysaccharides-acides retrouvés en quantités anormales sont les suivantes :

- chondroïtine-sulfate 4 et 6
- dermatane - sulfate
- heparitine- sulfate
- kératane - sulfate

Ils sont retrouvés dans des proportions variables selon les affections et nous savons que chaque type d'élimination de mucopolysaccharide correspond (dans une certaine mesure) à un type de mucopolysaccharidose et c'est d'ailleurs là qu'est la base biochimique des diverses classifications successivement proposées des mucopolysaccharidoses. Notons qu'il existe des mucopolysacchaduries sans mucopolysaccharidose.

Nous pouvons résumer dans un tableau les caractéristiques de l'élimination urinaire de ces mucopolysaccharides tant chez le sujet sain que chez les malades atteints de ces affections. (figure 5) (86).

Le problème essentiel de l'exploration biochimique des mucopolysaccharidoses réside donc dans le dépistage et l'identification des mucopolysaccharides acides urinaires, et, nous savons l'intérêt majeur de cette étude dans l'identification elle-même des divers types de mucopolysaccharidose.

La technique du dépistage et de l'identification des mucopolysaccharides acides urinaires a été récemment codifiée par Havez (37).

	Taux global d'élimination urinaire (en mg d'A.uronique) et rapport C/Cr	Nature du mucopolysaccharide acide urinaire -éliminé: sujet sain -en excès: mucopolysaccharidose.	Hydrolyse enzymatique par hyaluronidase testiculaire
Sujet normal	A. uronique Nourrisson: < 20mg/l Enfant : < 10mg/l C/Cr : 20,8 ± 5,65 (1 an) 7,4 ± 3,5 (12 ans)	Chondroïtines-sulfates 4 et 6 : ++ Héparitine-sulfate (jeune enfant : +) Dermatane-sulfate Kératane-sulfate	+ -- -- --
M. de Hurler	Le plus souvent: 30 à 80 mg/l et plus Parfois: 10 à 30 mg/l	Dermatane-sulfate : 2/3; parfois 90-95 % Héparitine-sulfate	-- --
M.de Hunter	-d°-	Pr laplupart des auteurs: -Dermatane sulfate idem -Héparitine-sulfate Hurler pour certains: Héparitine-sulfate Dermatane -sulfate	 -- — -- --
M.de Sanfilippo	-d°-	Héparitine-sulfate Autres fractions (Philippart) ?	--
S. de Scheïe	Augmenté de façon ?	Dermatane-sulfate Héparitine-sulfate ou Dermatane-sulfate	-- -- --
Nanisme polydystrophique	> 10 mg/l	Dermatane-sulfate	--
M.de Morquio	> 10 mg/l	Kératane-sulfate Chondroïtine-4-sulfate	-- +

B - Exploration des mucopolysaccharides acides tissulaires

C'est l'exploration de l'équilibre anabolisme-catabolisme des mucopolysaccharides acides. Cette étude est actuellement possible par l'extraction des mucopolysaccharides des tissus qui les contiennent, leur dosage et leur identification. Elle nous paraît très intéressante car nous avons déjà vu que les mucopolysaccharides acides urinaires ne reflètent qu'une partie des produits du catabolisme et qu'il est fort probable que les produits éliminés dans les urines ne soient pas les mêmes que ceux stockés dans les tissus, ceci à la faveur du catabolisme lui-même.

Chez le sujet normal d'ailleurs la répartition et la quantité des mucopolysaccharides acides varient avec le tissu et même pour un tissu donné, avec l'âge.

Cette étude des mucopolysaccharides tissulaires n'en est encore qu'à ses débuts, quelques éléments sont à noter cependant :

- Les produits de surcharge ne sont pas identiques aux produits normaux du même nom. (Il semblerait que le produit de surcharge aurait un poids moléculaire bien plus faible que le produit normal, probablement par hydrolyse partielle du produit normal).

- La surcharge est variable selon les types de mucopolysaccharidose et selon les tissus chez un même malade.

C - L'exploration de la synthèse des mucopolysaccharides.

C'est probablement l'étude la plus délicate de l'exploration biochimique des mucopolysaccharides acides, elle ne peut être faite qu'in vitro par l'étude des fibroblastes en culture qui synthétisent des mucopolysaccharides acides.

Cette synthèse utilise l'ion S (du moins pour ceux qui sont sulfatés). La quantité de 35 S incorporé dans les fibroblastes peut être suivie et mesurée par auto-radiographie. L'augmentation de l'incorporation de ^{35}S traduit :

- soit une augmentation de la synthèse,
- soit une diminution du catabolisme avec persistance d'une synthèse normale,
- soit les deux.

Les mucopolysaccharides acides obtenus à partir de cultures de fibroblastes peuvent être dosés.

Rappelons toutefois que les fibroblastes ne synthétisent pas l'héparine ni l'héparitine-sulfate.

Chez le sujet normal les glycosamino-glycannes formés comprennent :

- 67 % d'acide hyaluronique,
- 16 % de dermatane-sulfate
- 16 % de chondroïtine-sulfate

Dans les mucopolysaccharidoses la quantité globale obtenue est très accrue, et selon le type de mucopolysaccharidose on retrouve un excès relatif de tel ou tel type de mucopolysaccharide acide.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ces problèmes lors de l'étude des phénomènes physiopathologiques et pathogéniques des mucopolysaccharidoses.

* * *

LES PROBLEMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

La pathogénie des mucopolysaccharidoses a fait l'objet de très nombreuses discussions et elle est loin encore d'être parfaitement élucidée. Les anomalies chimiques des tissus, les lésions histologiques ne sont que des conséquences secondaires de l'erreur métabolique. Mais le mécanisme métabolique précis qui provoque les dépôts est encore bien mystérieux, il est encore dans le domaine des hypothèses.

Schématiquement deux hypothèses ont été proposées jusqu'à ce jour :

- une anomalie de la synthèse des mucopolysaccharides acides,
- une anomalie du catabolisme des mucopolysaccharides acides.

1°/ Anomalie de la synthèse

Selon cette théorie il y aurait surproduction de mucopolysaccharides acides, débordant les possibilités de leur catabolisme. Cette étude a pu être réalisée grâce aux cultures de fibroblastes dont nous avons déjà parlé. L'inhibition par la puromycine de l'incorporation du ^{35}S dans le chondroïtine-sulfate semble indiquer que la synthèse de ce mucopolysaccharide dépend de la formation d'une protéine jouant le rôle d'accepteur. Il a été suggéré que l'erreur ne porterait pas sur les mucopolysaccharides eux-mêmes mais sur la protéine à laquelle ils sont liés.

Il s'agirait d'une erreur enzymatique portant donc soit sur la liaison des mucopolysaccharides avec la protéine, soit sur la protéine elle-même. La labilité particulière des mucopolysaccharides acides tissulaires plaide en faveur de cette hypothèse.

Nous avons déjà vu que les hyaluronidases lysosomiales sont capables de dégrader efficacement l'acide hyaluronique et les chondroïtines-sulfates. Mais le mécanisme de la dégradation des dermatane, héparitine et kératane sulfates est bien loin encore d'être élucidé.

VAN HOOF et HERS suggèrent l'hypothèse d'une anomalie de la dégradation des mucopolysaccharides par un déficit héréditaire en l'une des enzymes hydrolitiques des lysosomes qui apparaissent volumineux et chargés de mucopolysaccharides acides (118) (38).

Des études biochimiques montrent en effet que les mucopolysaccharides synthétisés par les fibroblastes en culture sont de poids moléculaire élevé comme ceux des tissus in vivo alors que celui dans les mucopolysaccharides des urines est bien plus faible, mais n'oublions pas cependant que les mucopolysaccharides du sujet normal ont un poids moléculaire bien plus élevé que ceux des malades atteints de mucopolysaccharidose.

La synthèse serait donc normale mais la dégradation incomplète. On observe effectivement une diminution très nette de l'activité de la béta galactosidose acide des lysosomes.

L'hypothèse d'une anomalie de la dégradation (théorie de la maladie lysosomiale innée) paraît donc admise. Ce déficit en béta galactosidase est-il la cause de ces affections ? Il est sans doute bien trop tôt encore pour pouvoir l'affirmer. En effet la zone de la liaison mucopolysaccharide-protéine étant commune à tous les mucopolysaccharides sauf le kératane-sulfate, on ne comprend pas pourquoi tel glycosamino-glycanne est affecté par déficit et non les autres.

Par ailleurs la béta galactosidase, qui est une exoglycosidase est incapable de dégrader la zone de liaison d'un protéoglycane [illegible]. Il faudrait donc admettre qu'elle agit en même temps que la synthèse et au même endroit de la cellule pour agir sur les chaînes oligosaccharidiques après l'action de la galactosyl transférase. Son déficit entraînerait alors évidemment une hyperproduction.

FRATANTONI a montré que l'accumulation des mucopolysaccharides dans les maladies de HURLER et de HUNTER est due à un défaut de dégradation de la partie des mucopolysaccharides synthétisée qui n'est pas destinée à l'exportation. Le taux de sécrétion est en effet à peu près normal alors que le pool intra-cellulaire augmente constamment (27) (28).

Il a remarqué que cette accumulation intra-cellulaire ne survient pas lorsqu'on mélange soit des cellules de HURLER et des cellules de HUNTER, soit des cellules de HURLER et des cellules de SANFILIPPO. Le milieu de culture de cellules de génotype différent est donc lui-même doué d'un facteur "inhibiteur". Ce facteur est également fabriqué par les allèles normaux de gènes responsables des maladies de HURLER et de HUNTER puisque la correction est obtenue à l'aide des milieux de culture des fibroblastes de sujets normaux ou atteints d'autres affections (MORQUIO - GAUCHER - mucoviscidose...)

Ce facteur diffusant dans le milieu serait une macromolécule thermolabile, qui n'est pas un acide nucléique, qui n'est pas inhibé par la trypsine et qui ne présente aucune activité de béta galactosidase.

Il est bien trop tôt encore pour pouvoir tirer une conclusion finale de ces faits. Le rôle joué par les

lysosomes est bien peu clair encore et il est bien difficile de rapporter à un organite aussi instable que le lysosome, la cause de ces affections.

Les étapes complexes des interactions métaboliques sont encore bien mal connues, mais il est cependant possible d'affirmer, dès à présent, avec une grande probabilité que les mucopolysaccharidoses sont secondaires à un défaut de la dégradation des mucopolysaccharides acides. Il est certain que des travaux sont encore nécessaires pour affirmer la nature des déficits en cause de ces diverses maladies de très grande complexité.

*
* *

CLASSIFICATION DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Les mucopolysaccharidoses sont des thésaurismoses caractérisés par la surcharge de l'organisme en mucopolysaccharides acides. Certaines d'entre elles comportent de plus une surcharge en sphingolipides, elles sont d'ailleurs parfois classées parmi les lipidoses. Ces maladies se présentent souvent comme des lipomucopolysaccharidoses tandis que certaines lipidoses comportent une surcharge en mucopolysaccharides acides et ne sont cependant pas classés parmi les mucopolysaccharidoses.

C'est dire la difficulté de classer ces affections complexes dont les surcharges sont difficiles à identifier. L'étude de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides a fait progresser cette classification.
D'abord parce que le taux global d'élimination est augmenté dans ces diverses affections, et d'autre part l'identification et le dosage de ces mucopolysaccharides acides urinaires sont caractéristiques de chaque type de mucopolysaccharidose et permettent une classification biochimique des mucopolysaccharidoses.

Au fur et à mesure de l'exploration biochimique des mucopolysaccharidoses diverses classifications sont proposées. Nous comprenons aisément la progression dans la classification des mucopolysaccharidoses au fur et à mesure des découvertes et il est bien certain que même à l'heure actuelle toute classification ne peut être que provisoire.

La classification actuellement admise par la plupart des auteurs est la nomenclature internationale qui distingue 6 types de mucopolysaccharidoses désignées arbitrairement de I à VI; c'est la classification que nous avons retenue au précédent Chapitre lors de l'étude clinique des mucopolysaccharidoses.

Cette classification, reprend du reste et confirme les classifications de MAROTEAUX et de Mc KUSICK.

D'autres auteurs ont proposé des classifications différentes. Nous rapportons ici les principales. Nous verrons un peu plus en détail la classification proposée au Congrès des pédiatres de langue française "Strasbourg, septembre 69) qui, tout en respectant la nomenclature internationale, apporte quelques précisions supplémentaires.

1- Classification de MAROTEAUX (1961)

Déjà MAROTEAUX en 1961 propose une classification des mucopolysaccharidoses, solidement fondée sur des bases à la fois cliniques et biologiques. Il isole six types de mucopolysaccharidoses et cette classification sera longtemps maintenue et confirmée. Nous pouvons résumer cette classification dans un tableau (Voir schéma ci-joint fig.6)

2- Classification de MAC KUSICK (1965)

En 1965 MAC KUSICK reprend la classification de MAROTEAUX que nous résumons également dans un tableau (voir ci-joint) (fig.7) (63).

Il propose de désigner comme type VII une maladie décrite par DYGGV, MELCHIOR et CLAUSEN, dans une fratrie d'esquimaux issue d'un mariage consanguin. Ces enfants avaient des lésions du squelette assez semblables à celles de la maladie de MORQUIO, mais avec une calcification très particulière de l'iléon. Les opacités cornéennes étaient présentes, un seul avait un retard mental. Dans les urines avait été trouvé du dermatane-sulfate et de l'acide hyaluronique altéré (1).

SCHEMA DE MAROTEAUX

Maladies	Hurler type I	Hunter type II	San Filippo type III	Morquio type IV	Spat-Hurler type V	Nanisme de Maroteaux type VI
Croissance	++	++	+	++	-	+
Retard mental	++	++	+	0	0	0
Hépatosplénomégalie	++	++	+	0	0	+
Signes radiologiques	++	++	+ - =0	++	+ -	+ -
Signes hématologiques	+	+	+	0	0	0
Surdité	+ -	+	0	+	-	+
Opacités cornéennes	++	0	0 +	+	+++	+
Cardiopathies	+ -	+	0	-	-	-
M. P. S.	CSB + HS	CSB + HS	HS	KS CAC CSA	CSB HS	CSB
Evolution	mauvaise	mauvaise	très mauvaise	mauvaise	bonne	bonne
Génétique	récessive autoso-mique	liée au sexe	récessive autoso-mique	récessive autoso-mique	récessive autoso-mique	récessive autoso-mique

CLASSIFICATION DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES selon Mc KUSICK (Fig.7)

M P S	Symptomatologie	Mode de transmission	Glycosaminoglycanne excrété(s) dans l'urine (c)
I. Syndrome de Hurler	-opacités cornéennes -manifestations sévères avec dysmorphies nette et atteinte nerveuse.	Récessive autosomique	Dermatane sulfate + Héparitine sulfate
II. Syndrome de Hunter	-pas d'opacités cornéennes -évolution plus lente	Récessive liée au sexe	Dermatane sulfate + Héparitine-sulfate
III. Syndrome de Sanfilippo	-syndrome dysmorphique discret -atteinte nerveuse sévère	Récessive autosomique	Héparitine-sulfate
IV. Syndrome de Morquio	-intelligence normale -dysmorphie osseuse sévère -opacités cornéennes -insuffisance aortique	-d°-	Kératane-sulfate
V. Syndrome de Scheie	-intelligence pratiquement normale -dysmorphie -opacités cornéennes -insuffisance aortique	-d°-	Dermatane-sulfate
VI. Syndrome de Maroteaux Lamy	-intelligence normale -dysmorphie osseuse nette -opacités cornéennes	-d°-	-d°-

3 - Classification du XXIIº Congrès de l'Association des pédiatres de langue française (STRASBOURG, septembre 1969).

Six variétés de mucopolysaccharidoses sont désignés arbitrairement types I à VI, pourvues chacune d'un nom d'auteur éponyme. Ces six variétés sont désignées sur la base de données cliniques, radiologiques, génétiques et biochimiques. Mais de plus en plus sont rapportées des observations de formes atypiques de mucopolysaccharidose et de thésaurismose mixte de mucopolysaccharides et de glycolipides. Cette classification distingue deux grands groupes de mucopolysaccharidoses :

- les mucopolysaccharidoses typiques
- les mucopolysaccharidoses atypiques.

1º/ Les mucopolysaccharidoses typiques

A/ Avec participation du système nerveux central

a) Maladie de HURLER (type I)

- Elimination urinaire de :

.Dermatane-sulfate (95 %)
.Héparane -sulfate (5 %)

b) Maladie de HUNTER (type II)

- Elimination urinaire de :

.Dermatane-sulfate (95%)
.Héparane -sulfate (5%)

Le diagnostic différentiel entre la maladie de HURLER et la maladie de HUNTER est surtout clinique et génétique.

c) Syndrome de SAN FILIPPO (type III)

- Elimination urinaire très augmentée d'Héparan-sulfate et diminution de l'élimination des chondroïtines-sulfates 4 et 6 et du dermatane-sulfate.

B.- Sans participation du système nerveux central

a) Maladie de MORQUIO (type IV)

- Elimination urinaire très élevée de Kératan-sulfate et faibles quantités de :

. Héparan-sulfate

. Chondroïtines-sulfates 4 et 6

. Dermatane-sulfate.

b) Nanisme polydystrophique de MAROTEAUX (type IV)

-Elimination urinaire exclusive de Dermatane - sulfate. Mais l'excrétion urinaire exclusive de Dermatane-sulfate peut être observée dans les maladies de HURLER et de HUNTER. C'est donc l'absence de lésions objectives du système nerveux central qui individualise la maladie de MAROTEAUX.

c) Syndrome de SCHELE (type V) ou "Spät HURLER"

Cette mucopolysaccharidose concerne les adultes.

Elimination urinaire de chondroïtine 4 - sulfate.

MAROTEAUX montre que l'élimination des mucopolysaccharides urinaires est identique à celle de la maladie de HURLER.

MAC KUSICK ne retrouve dans les urines que du Dermatane-sulfate. Il est actuellement difficile d'affirmer que ce type de mucopolysaccharidose corresponde à une entité autonome.

2°/ Les mucopolysaccharidoses atypiques

a) Syndrome de HURLER avec excrétion urinaire exclusive de Dermatane-sulfate.

Il semble que ce soit la participation du système nerveux central à ce syndrome qui fasse le diagnostic différentiel avec la maladie de MAROTEAUX (type VI).

b) Pseudo-polydystrophie de HURLER

Cette affection est en général découverte vers l'âge de 4 à 5 ans en raison des troubles de la croissance squelettique. Le syndrome clinique est proche de celui de la maladie de HURLER bien que la régression mentale soit lente et inconstante.

L'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides est normale.

Il est bien probable que des observations de maladie de HURLER de découverte tardive entrent dans ce cadre car cette affection est compatible avec une survie prolongée.

c) Mucopolysaccharidoses avec activité élevée de la béta-galactosidase hépatique

(2 observations frère et soeur 10 et 19 ans
(rapportées par VAN HOOF et HERS en 1968 (57)

- Le syndrome clinique est proche de la maladie de SAN FILIPPO (type III).

- L'élimination de mucoposysaccharides acides est :

  . identique à celle de la maladie de HURLER pour le garçon,

  . identique à celle de la maladie de MORQUIO pour la fille.

d) Mucopolysaccharidose associée à une sulfatidose

Le syndrome clinique est proche de la maladie de HURLER, l'affection est rapidement fatale. L'excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides est comparable à celle observée dans la maladie de HURLER.

e) La gangliosidose GM 1 ou maladie de LANDING

C'est une thésaurismose mixte avec augmentation de gangliosides. Les manifestations cliniques sont fort variables, mais elle paraît cependant plus proche des lipidoses que des mucopolysaccharidoses.

f) La mucopolysaccharidose "F" ou Fucosidose

C'est une forme qui se rapproche des mucopolysaccharidoses atypiques avec en particulier diminution de l'activité de la béta-galactosidose hépatique.

Toutes ces formes mixtes et atypiques ont souvent un tableau clinique qui évoque davantage celui d'une lipidose, mais les études biochimiques et ultrastructurales justifient leur maintien dans le cadre des mucopolysaccharidoses.

4 - Classification David KAPLAN

(NEW-YORK Novembre 69) (49)

Cette classification est essentiellement basée sur l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides. Il fait abstraction de la maladie de MORQUIO où l'hypersécrétion porte sur le kératane-sulfate.

(Nous avons vu plus haut que le dépistage et le dosage du kératane-sulfate urinaire n'est actuellement

pas possible). Il classe toutes les autres maladies en 4 catégories où l'hypersécrétion urinaire porte sur :

- héparan-sulfate
- dermatane-sulfate
- héparan-sulfate + Dermatan - sulfate en quantités égales
- héparan-sulfate + Dermatan - Sulfate avec 2 ou 3 fois plus de dermatan-sulfate que d'héparan-sulfate.

Il propose une nouvelle classification fondée sur le rapport des osamines et ne comprenant que 4 syndromes puisque les maladies de HURLER (type I) et de SCHELE (type V) sont toutes deux confondues dans la "mucopolysaccharidurie mixte type B". Il est d'ailleurs remarquable de noter qu'il existe une bonne relation entre le syndrome clinique et le type de mucopolysaccharide excrété.

1) Elimination urinaire d'Héparan-sulfate

a) Les mucopolysaccharides acides éliminés sont classés ainsi par ordre décroissant de taux global :

- Héparan-sulfate (la plus grande partie)
- Chondroïtine - sulfate A ou C
- Dermatan et kératan-sulfate (présence)

b) L'entité clinique correspond au type III de la classification de Mc KUSICK (syndrome de SAN FILIPPO);

2) Elimination urinaire de Dermatan-sulfate

a) L'élimination urinaire de mucopolysaccharide acide est constituée presque exclusivement de Dermatan-sulfate. Les chondroïtines-sulfates A ou C ne sont retrouvées qu'à l'état de trace.

b) L'entité clinique correspond au type VI de Mc KUSICK ou syndrome de MAROTEAUX-LAMY :

3) Mucopolysaccharidiurie mixte type A

a) L'élimination urinaire de mucopolysaccharides acides est constituée de Dermatane-sulfate et d'Héparane-sulfate en quantités égales.

b) L'entité clinique correspond au syndrome de HUNTER ou type II de Mc KUSICK.

4) Mucopolysaccharidiurie mixte type B

a) L'élimination urinaire est constituée presque exclusivement de Dermatan-sulfate (Héparan-sulfate à l'état de traces).

b) L'entité clinique correspond à la fois à :

- syndrome de HURLER (type I)
- syndrome de HUNTER (type II)
- syndrome de SCHELE (type V)
- forme adulte du syndrome de HURLER.

Cette classification de David KAPLAN a donc surtout l'intérêt de simplifier ce groupe de mucopolysaccharidoses en les classant en quatre grands groupes en fonction de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides et de la corrélation entre le syndrome clinique et le type de mucopolysaccharide excrété. C'est dire que David KAPLAN base essentiellement sa classification sur le type de la mucopolysaccharidurie mais n'exclut pas les éléments cliniques des mucopolysaccharidoses propres à chaque type.

5. Classification de MANLEY et WILLIANS

(Département de Biochimie clinique OXFORD 1969 (66)

MANLEY et WILLIANS font une étude de l'excrétion urinaire des glycosamino-glycannes dans les divers types de mucopolysaccharidoses à propos de 28 malades.

Ils schématisent 5 types différents d'élimination et nous pouvons résumer leurs conclusions de la façon suivante :

1. Elimination de Chondroïtine-sulfate

a) l'élimination urinaire de M.P.S. acides est essentiellement constituée de chondroïtine-sulfate

b) l'entité clinique correspond au syndrome de HURLER (type I)

2. Elimination d'Héparan-sulfate et de chondroïtine-sulfate.

a) Les M.P.S. acides éliminés sont en grande partie l'héparan-sulfate et le chondroïtine-sulfate à l'état de traces.

b) L'entité clinique correspond au syndrome de San Filippo (type III)

3. Elimination de chondroïtine-sulfate (+++) et d'héparan-sulfate.

a) Les M.P.S. acides éliminés sont en majorité le chondroïtine-sulfate et l'héparan-sulfate à l'état de traces.

b) L'entité clinique correspond au syndrome de HUNTER (type II).

4. Elimination de chondroïtine-sulfate (+) et d'héparan - sulfate (+)

a) Les M.P.S. acides éliminés sont l'héparan-sulfate et le chondroïtine-sulfate en quantités à peu près égales.

b) L'entité clinique correspond au syndrome de Scheie.

5. Elimination de Kératan-sulfate

Cette élimination n'est pas déterminée par les méthodes utilisées par les auteurs, elle correspond au syndrome de Morquio.

6. Classification de MAROTEAUX et HORS-CAYLA (1970) (71)

La Nomenclature internationale, récemment élaborée à Paris distingue actuellement 6 types de mucopolysaccharidoses. Cette Nomenclature reprend d'ailleurs la classification proposée par Mc KUSICK en 1965.

Ces six types de mucopolysaccharidoses sont les suivants :

- mucopolysaccharidoses type I (HURLER)
- mucopolysaccharidoses type II (HUNTER)
- mucopolysaccharidoses type III (SAN FILIPPO)
- mucopolysaccharidoses type IV (MORQUIO)
- mucopolysaccharidoses type V (ULRICH-SCHEIE)
- mucopolysaccharidoses type VI (MAROTEAUX-LAMY)

Ce sont là ce que l'on pourrait appeler les mucopolysaccharidoses typiques. Mais il faut actuellement distinguer un autre groupe que l'on peut appeler mucolipidoses. Dans ces maladies, nous l'avons vu, c'est la surcharge lipidique qui est en général au premier plan, mais la surcharge en mucopolysaccharides acides n'est pas négligeable et souvent même importante.

Nous rangeons dans ce groupe les affections suivantes :

- mucolipidose I (SPRANGER-WIEDEMANN)
- mucolipidose II (LEROY-OPITZ)
- mucolipidose III (Pseudo-polydystrophie)
- mannosidose
- fucosidose
- gangliosidose généralisée
- sulfatidose avec mucopolysaccharidurie (AUSTIN-THIEFFRY)

MARCTEAU et HORS CAYLA font donc ici une distinction très nette entre les mucopolysaccharidoses pures avec surcharge quasi exclusive en mucopolysaccharides acides et les mucopolysaccharidoses que l'on pourrait qualifier de mixtes qu'ils n'appellent plus mucopolysaccharidoses mais mucolipidoses.

7. Classification de ATTAL (1970) (1)

Cette classification distingue trois grands groupes d'affections :

- les mucopolysaccharidoses du type gargoylisme avec atteinte constante du système nerveux central.
- les mucopolysaccharidoses sans atteinte neurologique ou tout au moins très atténuée.
- les maladies qui s'en rapprochent soit par leur allure clinique, soit par leur trouble métabolique.

1 - Les mucopolysaccharidoses du type gargoylisme avec atteinte du système nerveux central.

- Maladie de HURLER ou mucopolysaccharidose de type I

- Maladie de HUNTER ou mucopolysaccharidose de type II

- Maladie de SAN FILIPPO ou oligophrénie polydystrophique ou mucopolysaccharidose de type III

II - Les mucopolysaccharidoses sans atteinte du système nerveux central :

- Maladie de MORQUIO ou mucopolysaccharidose de type IV

- Maladie de SCHELE ou Spat HURLER ou mucopolysaccharidose de type V.

- Maladie de MAROTEAUX-LAMY ou nanisme polydystrophique ou mucopolysaccharidose de type VI.

- Mucopolysaccharidose de type VII.

III - Syndrome à rapprocher des mucopolysaccharidoses

1°/ Maladies sans anomalie connue des mucopolysaccharides acides.

a) Pseudopolydystrophie de HURLER (isolée en 1966 par MAROTEAUX et LAMY). En fait de nombreuses affections rentrent dans ce cadre faute de pouvoir leur assigner un cadre nosologique définitif, on leur donne également l'appellation de pseudo-HURLER ou de variant de HURLER.

b) De nombreuses observations de dysplasies spondyloépiphysaires proches de la maladie de MORQUIO.

c) La maladie décrite en 1967 par KOZ LOWSKI, MAROTEAUX et SPRANGER, sous le nom de dysostose spondylo-métaphysaire (proche de la maladie de MORQUIO).

2°/ Maladies apparentées aux mucopolysaccharidoses

a)- La ganglioside G.M.1

b)- La fucosidose ou mucopolysaccharidose F.

c)- La mannosidose

d)- Un cas d'association d'une mucopolysaccharidose et d'une leuco-dystrophie métachromatique (sulfatidose) rapportée par THIEFFRY et LYON.

e)- Les lipomucopolysaccharidoses ou mucolipidoses type I et II (Maroteaux) (71).

8. Classification de VAN HOOF et HERS (1968)

L'étude enzymatique des mucopolysaccharidoses a permis une classification de ces affections basée sur les anomalies enzymatiques :

VAN-HOOF et HERS en 1963 ont élaboré cette classification que nous rapportons ici (113)

tableau ../.

CLASSIFICATION DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES SELON VAN HOOF ET HERS

Nomenclature	Nature du produit accumulé	Anomalie enzymatique
F. (Fucosidose)	Mucopolysaccharides acides contenant du fucose et glycolipides	Déficit complet et généralisé en α L. fucosidase.
Gal (Pseudo-Hurler ou gangliosidose généralisée)	Foie: Essentiellement MPS acides riches en galactose Cerveau : Monosialoganglioside. GM 1	Déficit complet et généralisé en béta galactosidase acide
Gal -	Foie : Mucopolysaccharides acides. Cerveau : Glycolipides	Déficit partiel en béta galactosidase acide dans le foie, le cerveau et le derme, mais non dans le rein; la rate et les leucocytes.
Gal +	Non étudiée	Augmentation importante de l'activité de la béta galactosidase acide
M.	Mannosides	Déficit partiel en α mannosidase.

9. Les problèmes nosologiques

De nouvelles observations de mucopolysaccharidoses atypiques sont rapportées chaque année qui laissent entrevoir la grande complexité de ce groupe de maladies et l'extrême difficulté que l'on rencontre pour les classer et les faire entrer dans un cadre nosologique précis et définitif.

Ces observations sont en général caractérisées par un divorce entre les signes cliniques et les éléments biologiques :

- Les signes cliniques sont cependant évocateurs de tel ou tel type selon qu'ils sont présents ou non dans le tableau clinique :

  - hépatosplénomégalie
  - opacités cornéennes
  - surdité
  - cardiopathie et maladie aortique
  - retard du développement psycho-moteur

- Il existe en général une relation entre certains types de mucopolysaccharidurie et quelques signes cliniques évocateurs:

  - Elimination d'héparan-sulfate et retard mental
  - Elimination de Dermatane-sulfate et opacification cornéenne et maladie aortique.

- Malgré tous ces éléments de nombreuses observations échappent encore aux classifications classiques, nous citerons deux exemples qui illustreront cette difficulté :

  - Le pseudo-Hurler
  - La dermatane-sulfaturie exclusive.

a). Le pseudo-Hurler

Il est difficile d'isoler cette affection, est-elle une variante de la maladie de Hurler ou est-elle vraiment un nouveau type de mucopolysaccharidose ?. Telle cette observation rapportée à Bruxelles en 1969 de deux cas (frère et soeur) dont le tableau clinique évoque la maladie de San Fillipo avec élimination urinaire d'héparan-sulfate et de dermatane-sulfate. On suspecte une maladie de Hurler puisque le frère et la soeur sont atteints mais le tableau en est moins sévère. On évoque le terme de pseudo-Hurler.

b). La dermatane sulfaturie exclusive

De nombreuses observations rapportées ont un tableau clinique qui évoque la maladie de Hurler mais avec élimination urinaire exclusive de dermatane-sulfate.

- s'agit-il d'un syndrome de Maroteaux-Lamy (type VI) qui aurait alors une participation du S.N.C. ?

- s'agit-il d'une maladie de Hurler vraie avec dermatane sulfaturie exclusive ?

- s'agit-il même d'un pseudo-Hurler ?.

L'état actuel des connaissances des mucopolysaccharidoses ne nous permet pas pour l'instant de trancher. Peut-être convient-il davantage, lorsque la biochimie ou l'enzymologie ne peut faire le diagnostic exact, de revenir aux signes cliniques et à l'évolution clinique de la maladie.

10 - Synthèse

1- Clinique

A l'heure actuelle la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître :

1. Les mucopolysaccharidoses atypiques ou mixtes

La surcharge tissulaire est ici constituée de mucopolysaccharides acides et de lipides, ce sont les lipimucopolysaccharidoses.

2. Les mucopolysaccharidoses typiques

La surcharge tissulaire en mucopolysaccharides acides est ici quasi exclusive, on distingue au sein de ce groupe :

a) Les mucopolysaccharidoses avec participation du S.N.C.

- maladie de Hurler (type I)
- maladie de Hunter (type II)
- maladie de San Filippo (type III)

b) Les mucopolysaccharidoses sans participation du S.N.C.

- maladie Morquio (type IV)
- maladie de Scheie (type V)
- maladie de Maroteaux-Lamy (type VI)

II - Biochimie

C'est d'une façon générale, et ceci pour la plupart des auteurs, le type de mucopolyssaccharide acide excrété en excès dans les urines qui détermine le type de mucopolysaccharidose.

1. Mucopolysaccharidurie unique

Il n'y a, en général, pas ici de problème de diagnostic :

- Elimination de Kératan-Sulfate : syndrome de Morquio

- Elimination d'Héparan-Sulfate : maladie de San-Fillipo.

sauf : - Elimination de Dermatane-Sulfate exclusive : le problème n'est pas encore tranché.

2. Mucopolysaccharidurie mixte

Nous rangeons ici deux groupes d'affections :

a). Les nombreuses observations de mucopolysaccharidoses atypiques avec discordance entre les signes cliniques évocateurs d'un type précis de mucopolysaccharidose et les constatations enzymatiques ou biochimiques évocatrices d'un type différent.

Ces affections qui n'évoquent pas un type précis sont quasiment impossibles à classer si l'on veut tenir compte, comme il convient nous semble-t-il, des caractéristiques à la fois cliniques et biologiques.

b). Les syndromes apparentés aux mucopolysaccharidoses

1. Les maladies apparentées sur le plan clinique à la maladie de Hurler mais sans mucopolysaccharidurie, telle la pseudo-polydystrophie de Hurler.

2. Les maladies avec élimination urinaire en excès de mucopolysaccharides acides mais sans rapport sur le plan clinique avec la maladie de Hurler.

3. Les mucopolysaccharidoses associées à une autre surcharge réalisant une double thésaurismose telles :

- mucopolysaccharidose associée à une sulfatidose

  . la gangliosidose GM I ou maladie de Landing

  . la mucopolysaccharidose "F" ou Fucosidose

Bien que le tableau clinique de ces affections évoque davantage celui d'une lipidose elles sont maintenues, de par leur caractère biochimique et histologique, dans le cadre des mucopolysaccharidoses.

*

* *

OU PLACER NOTRE OBSERVATION

Au terme de l'exploration clinique, radiologique et biologique de notre petite malade, le diagnostic de mucopolysaccharidose ne fait plus aucun doute. La dysmorphie, les anomalies radiologiques du squelette et biologiques au niveau du sang, de la moëlle osseuse, du foie et de la rate sont indiscutablement liés à un trouble biochimique des mucopolysaccharides acides de l'organisme de cette enfant. Le diagnostic est indubitablement confirmé par l'exploration biochimique des mucopolysaccharides acides urinaires excrétés en excès.

L'aspect clinique de cette enfant évoque d'emblée une maladie de Hurler, mais les résultats biologiques, l'identification des mucopolysaccharides acides urinaires en particulier nous fait émettre quelques réserves et nous fait envisager une discussion diagnostique.

Sans revenir sur les caractéristiques des divers types de mucopolysaccharidoses que nous avons étudiés plus haut, nous constatons ici un divorce entre les caractéristiques cliniques et les données biologiques.

En se référant aux classifications que nous avons énumérées plus haut, nous pourrions donc rattacher notre observation soit au type I ou maladie de Hurler, soit au type VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy.

Quels vont donc être les éléments qui vont nous permettre de trancher en faveur de l'un des deux types ?.

I - Eléments en faveur du type I

a) Clinique

L'habitus dysmorphique frappant de notre malade est tout à fait typique d'un syndrome de Hurler. Le faciès lourd et massif évoque d'emblée le gargoylisme, le cou court, la cyphose dorso-lombaire nette, le thorax assymétrique sont

autant d'éléments qui, ajoutés à l'importante hépato-splénomégalie et aux opacités cornéennes, viennent appuyer le diagnostic clinique de maladie de HURLER.

Le développement staturo-pondéral sensiblement normal, les altérations du squelette, sont en faveur nous semble-t-il, d'une maladie de Hurler au cours de laquelle le retard staturo-pondéral et les altérations squelettiques seront bien marquées à un stade plus avancé de la maladie.

L'examen neurologique ne montre rien de particulier mais le retard psycho-moteur important de cette enfant est un élément capital à l'élaboration de notre diagnostic.

b) Les anomalies radiologiques vont également étayer notre diagnostic avec en particulier une selle turcique évasée nettement déformée en soulier très évocatrice d'un HURLER. Les corps vertébraux déformés et arrondis avec encoche antérieure (D_{10} à L_2) sont également évocateurs.

c) Les éléments biologiques abondent également dans le sens d'une maladie de HURLER, à savoir essentiellement :

. la présence dans le sang de lymphocytes vacuolés et des granulations de Alder ou du Gasser.

. la présence de cellules de Gasser ou de Buhot dans la moëlle osseuse.

Seule l'étude des mucopolysaccharides acides urinaires ne va pas dans le sens d'une maladie de HURLER.

2.- Eléments en faveur du type VI

a) Clinique

Les éléments cliniques sont ici peu nombreux, nous pouvons citer l'hépato-splénomégalie et les opacités cornéennes bien qu'ils ne soient absolument pas spécifiques. On ne retrouve pas ici les signes cliniques du "nanisme polydystrophique" du syndrome de Maroteaux-Lamy.

3.- Que conclure au terme de cette discussion ?

- Le tableau clinique est typique d'une maladie de HURLER

- Les résultats de l'exploration biochimique des mucopolysaccharides acides urinaires sont spécifiques du syndrome de Maroteaux-Lamy.

C'est le cas de la dermatane-sulfaturie exclusive dont nous parlions plus haut, et nous avons pu entrevoir alors les problèmes qu'il soulève.

Certains auteurs classent cette affection dans le cadre du "pseudo-Hurler"; mais nous ne reviendrons pas sur ce délicat problème non encore élucidé : le pseudo-Hurler" est-il une variante de la maladie de Hurler ou est-il un nouveau type de mucopolysaccharidose ?.

Deux observations identiques ont été rapportées en 1963 et 1965 par Pena et Clausen (58), mais leurs malades présentaient de plus une très haute activité de la béta galactosidase hépatique, contrairement à ce que l'on voit habituellement dans la maladie de HURLER où l'activité de la Béta galactosidose hépatique est très diminuée.

Nous avons pensé alors faire une étude enzymatique du tissu hépatique de cette enfant afin d'avoir peut-être là l'élément diagnostique déterminant. Nous nous sommes adressés au professeur Maroteaux qui a bien voulu avoir l'obligeance de nous donner son avis à ce sujet.

Il n'effectue malheureusement pas d'étude enzymologique du tissu hépatique mais il ne pense pas du reste que cette étude éclaire notre diagnostic. Le dosage de la L. Idurosidase n'est pas encore possible. A son avis toutefois, dans le cas de notre malade, l'étude enzymologique ne montrerait vraisemblablement qu'un déficit en Béta galactosidase, qui comme nous le savons, n'est absolument pas spécifique d'un type particulier.

Nous resterons donc sur notre incertitude diagnostique entre un syndrome de HURLER étagé par un tableau clinique typique avec en particulier un important retard psycho-moteur et un syndrome de MAROTEAUX-LAMY pour lequel les résultats biologiques sont évidents puisqu'il s'agit d'une dermatane sulfaturie pratiquement pure.

Peut être encore pourrions-nous ranger cette observation dans le cadre du "Pseudo-Hurler" si l'on s'accorde à reconnaître que cette affection soit un nouveau type de mucopolysaccharidose.

*
* *

C O N C L U S I O N

Nous avons observé au cours des années 1971-1972 dans le service des "Maladies de la première enfance" du Professeur REGNIER à l'hôpital Purpan, un cas de mucopolysaccharidose qui nous a semblé très particulier à cause de la discordance clinique et biochimique qui l'a caractérisée.

Nous avons eu la chance de pouvoir étudier de façon complète cette observation sur le plan clinique, radiologique, histologique et biochimique, mais nous n'avons pu malheureusement faire d'étude enzymologique.

Il nous a semblé intéressant à cette occasion de faire le point des connaissances actuelles sur les mucopolysaccharidoses en rappelant :

- Les caractères des mucopolysaccharides acides
- La description des principales entités cliniques
- Les différentes classifications proposées.

A partir de ces bases nous avons essayé de reclasser notre observation dans ce cadre mettant ainsi en lumière toutes les inconnues qui subsistent encore concernant ce Chapitre.

De nombreux points obscurs subsistent encore expliquant l'incertitude nosologique qui ne pourra être tranchée que par des progrès ultérieurs certainement d'ordre enzymologique.

LE PRESIDENT DE THESE

Professeur C. REGNIER

Vu et permis d'imprimer

TOULOUSE, le 29 Novembre 1972

LE PRESIDENT DU CONSEIL DE

L'UNIVERSITE PAUL - SABATIER

B I B L I O G R A P H I E

1. ATTAL Cl.
Les mucopolysaccharidoses
J. Agrégés, mars 1970, 3 n°3, 185-191 (Bib.)

2. ATTAL C. et BOISSE J.
Gangliosidoses et mucopolysaccharidoses
Journées parisiennes et pédiatrie.
Paris Ed. Médicales, Flammarion 1969
pp. 337 - 349 (Biblio.)

3. BAKER, J.R.
Gargoylism : Biochemical aspects.
SYMPOSIUM (4 th.): some recent advances in inborn errors of metabolism, Dublin 1966. Edinburgh and London E. et S. Livingstore, 1968 pp.143 - 148 (Bib.)

4. BALDET, P.; MARTY, Ch. et PAGES A.
Aspects ultrastructuraux du foie dans les muco-poly-saccharidoses de l'enfant.

SEMAINE DES HOPITAUX, Paris.
ARCHIVES D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE 1970, 18, n°2 Juin
pp.A.115 - A.125. Bibl.

5. BERARD- RADIER, M. (et al.)
Etude ultrastructurale du parenchyme hépatique, dans les mucopolysaccharidoses.

SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
PATHOLOGIE BIOLOGIE 1970, 18, n° 3 - 4 février
pp. 117 - 128. Bibl.

6. BOISSE, J.
Le syndrome de Hurler-Hunter (In.N° Les neurolipidoses).
MEDECINE INFANTILE, Paris 1968, 75, n°2, février
pp.107 - 119. Bibl.

7. BOISSIERE H.
Mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses
Concours méd. 24 janv. 1970, 92 n°4, 808-811.

8. BOUILLE J.
Manifestations cutanées des mucopolysaccharidoses à l'occasion de deux cas.
Thèse Paris 1971 - n° 73 127 pages

9. BROWN, S.I. et KUWABARA, T.
Peripheral corneal opacification and skeletal deformities. A newly recognized acid mucopolysaccharidosis simulating rheumatoid arthritis
ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, Chicago, 1970, 83 n° 6, June pp.667-677. Bibl.

10. CACCIARI, E. (et al.)
Le mucopolisaccaridosi. Rilievi sudi un caso con accumulo di cherato-solfato.
CLINICA PEDIATRICA, Bologna, 1969, 51, n°3, Marzo pp.142 - 168. Bibl.

11. CARTER, C.H.; WAN, A.T. et CARPENTER, D.G.
Commoly used tests in the detection of Hurler's syndrome.
JOURNAL OF PEDIATRICS, St- Louis, 1968, 73, n° 2, August. pp. 217 - 221. Bibl.

12. CLAVEAU, J.C. et CLOUTIER, L.G.
Maladie de Morquio. Etude de 5 cas familiaux.
SAGUENAY MEDICAL, Chicoutimi 1968, 15, n°1, Mars pp.12-22. Bib.

13. COFFEY V.P.
Gargoylism : Clinical aspects
SYMPOSIUM (4 th.) Some recent advances in inborn errors of metabolism. Dublin, 1966. Edinburgh and London, E. et S. Livingstone 1968. pp. 149- 154. Bibl.

14. CONSTANTOPOULOS G.
Hunter-Hurler syndrome: Gel filtration and dialysis of urinary acid mucopoly-saccharides

NATURE, London. 1968, 220 N° 5167, Novembre 9 pp. 583-585. Bibl.

15. CROCKER, A.C.
Therapeutic trials in the inborn errors. An attempt to modify Hurler's syndrome

PEDIATRICS, Springfield, 1968, 42, n°6, December pp.887-888, 3 références p.888

16. DANES, B .S. (et al.)
Antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses. (Letter to the editer).

LANCET London 1970, 1, n° 7653, May 2. pp. 946-947 - 3 références p.947.

17. DAVID, M.
La frucosidose ou mucopolysaccharidose F.
PEDIATRIE, Lyon
1969, 24 , n°6 Septembre

18. DECLOUX, R.J. et FRIEDERICI, HHR.
Ultrastructural, studies of the skin in Hurler's syndrome.

ARCHIVES OF PATHOLOGY, Chicago 1969, 88, n°4 October pp.350-358. Bib.

19. DEJONG, B.P., VAN ROBERTSON, W.B. et SCHAFER, I.A,
Failure to induce scurvy by ascorbic acid depletion in a patient with Hurler's syndrome

PEDIATRICS, Springfield 1968, 42, n°6 december pp.889-903. Bib.

20. DELORME, G. (et al.)
Maladie de Huler : à propos d'un cas (Forme récessive liée au sexe).

SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
ANNALES DE RADIOLOGIE, 1968, 11, n° 7-8
pp. R. 599 - R. 602. Bib.

21. DEMAILLE J. MARIUS LE PRINCE E. et MAGNAN DE BORNIER B.
Biochimie des mucopolysaccharidoses.

JOURNAL DE MEDECINE DE MONTPELLIER,
Montpellier 1970, 5, n°2, février pp.75-85. Bib.

22. DODICH, J. (et al.)
Maladie de Morquio ou mucopolysaccharidose type IV. A propos de trois observations.
ACTA PAEDIATRICA BELGICA,
Bruxelles 1969, 23, n°1. pp. 35-49 Bib.

23. DORFMAN A. MATALON R.
The Hurler and Hunter syndromes American journal of medecine 47 - 691 - 1969.

24. BUBOIS B.
Les mucopolysaccharidoses
ACTUALITES métaboliques en pédiatrie.
Paris Ed. Doin 1969. 3ème série, pp.205-243 Bib.

25. FRATANTONI J.C. (et al.) NEUFELD E.F.
Intrauterine diagnosis of the Hurler and Hunter syndromes
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE,
Boston 1969, 280, n°13 March.27 pp.686-688. Bib.

26. FRATANTONI J.P. HALL C.W., NEUFELD E.F.
The défect. in Hurler and Hunter syndromes. Déficiency of spécifie factors involved in mucopoly-saccharide dégradation. Proc.nation Acad.Sci. 64-360-USA.1969.

27. FRATANTONI J.C. HALL C.W., NEUFELD EF.
The défect. in Hurler's and Hunter's syndromes: faulty dégradation of mucopolysaccharide.
Proc. nation. Acad. Sci. 60-699 USA 1968.

28. FRATANTONI, J.C., HALL C.W. et NEUFELD, E.F.
Hurler and Hunter syndromes: Mutual correction of the defect in cultured fibroblasts
SCIENCE, Washington 1968-162.N°3833.November 1 pp. 570-572 Bibl.

29. FELDMANN G . et PENAUD J.
Etude ultrastructurale et cythochimique du foie, dans un cas de maladie de San Filippo.
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE,
Paris, 1970, 27, n°2, février. pp. 219-220.

30. FURUSHO K. VETRELLA M. et LATTA E.
Anomalies de l'activité aryl-sufatase des cultures de Fibroblastes de sujets porteurs de mucopolysaccharidose et de cystinose.
Z. Zinderheilk., 1971, 110, n°4, 324-331.bib.

31. GELLER L.I. 14.023 /M
Variantes cliniques des mucopolysaccharides héréditaires
Klinitchescaïa med. (Moscou), 1970, 48, n°7 16-19 (Bibl.)

32. GERICH J.E.
Hunter's syndrome. Béta galactosidase déficiency in skin. New. Engl. J. Med. 280-799-1969.

33. GOLBERG M.F., SCOTT C.I., M et Mc KUSICK V.A.
Hydrocéphalie et papilloedème dans le syndrome de Maroteaux Lamy (mucopolysaccharidose type VI)
Am.J. Ophth., juin 1970-69, n° 6 969-975, 6 fig. (Bib.)

34. GORDON,N. et THURSBY-PELAHN D.
The Sanfilippo syndrome : An unusual disorder of mucopolysaccharide metabolism.
DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY,
London 1969, 11, n°4, August. pp.485 - 492
Bibl.

35. GRUNER, J.E. et FONCIN, J.F.
Pathologie des sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.
Rapport du CONGRES (XXIIe) de l'Association des Pédiatres de Langue Française, Strasbourg, Septembre 1969. P. 217 - 258 T.3. Bibl.

36. HAVEZ, R.
Diagnostic et étude biochimiques des mucopolysaccharidoses
ACTUALITES métaboliques en pédiatrie.
Paris Ed. Doin.1969. pp.161-204. Bibl.

37. HAVEZ R., BOERSMA, DUBOIS B, et DEGAUD P.
Dosage et identification des mucopolysaccharides urinaires. La revue de Pédiatrie.
T. VII 679 - 684 n°9. Nov.1971

38. HERS, H.G. et VAN HOOF F.
Etudes enzymatiques dans les mucopolysaccharidoses et les sphingolipidoses.
Rapport du CONGRES (XXIIe) de l'Association des Pédiatres de Langue française.
Strasbourg. Septembre 1969. p.181-191. T.2 Bibl.

39. HO N.W. D'BRIN J.S
Hurler's syndrome : déficiency of a spécific béta galactosidase iso-enzyme
Science USA 1969 - 165 - 61.

40. HORS CAYLA M.C. MAROTEAUX P. GROUCHY J. de
Fibroblastes en culture au cours de mucopolysaccharidoses: influence du sérum sur la métachromasie.
Sem. Hôp. Ann. Génet. F2 1968 11-268

41 HORTON W.A. et SCHIMKE R.N.
Un nouveau mucopolysaccharide.
J. of Ped. août 1970, 77, n°2, 252-258 (Bib)

42 HULTBERG B., CCKERMAN P.A.
Properties of.4 méthyl Umbelliberyl Béta-galactosidase activities in human liver.
Scand J. Clin. Labor. Invest. 1969-23-213

43 HUMBEL, R. (et al.)
Etude de l'élimination urinaire des glycosamino glycanes dans 18 cas de mucopolysaccharidoses infantiles (méthodologie).
COMPTE RENDUS des séances de la Société de Biologie et de ses filiales,
Paris 1970, 164, n°5, décembre pp.1096-1099.

44 HUMBEL R. MARCHAL C. et FALL M.
Détermination des activités ary-sulfatasiques dans l'urine. Intérêt clinique.
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
ANNALES DE PEDIATRIE 1968,44, n°40/10,
2 Octobre pp.2400/P.632 - 2402/P.634. Bibl.

45 HULTERG B.; CCKERMAN P. A et DAHLQVIST. A.
Gargoylism : hydrolysie of-beta-galactosides and tissu accumulation of galactose and mannose - containing compounds.
JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,
Boston 1970, 49, n°2, February
pp. 216 - 224. Bibl.

46 HULTBERG B.; CCKERMAN, P-A et ERIKSCN O.
Urinary amino acids in storage disorders : mucopolysaccharidosis, Gaucher's disease and met-achromatic leucodystrophy.
METABOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL,
New-York, 1969, 18, n°8, August. pp.713-719
Bibl.

47. IANNACCONE, G. et CAPOTORTI L.
Contribution au syndrome dit "pseudo-Hurler". Observation de deux soeurs avec des altérations osseuses particulièrement sévères.
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris,
ANNALES DE RADIOLOGIE,1969,12,n°3-4 pp.R.355. R.364 Bibl.

48. JARDILLIER J.C., AGNERAY J. et HAVEZ R.
Sur la structure des glycosamino-glycuronoglycanes (mucopolysaccharides).
Biol. Med. janv. févr. 1970, 68, N°1 29-53, 5 fig. Bibliog.

49. KAPLAN D.
Classification of the mucopolysaccharidoses based on the pattern of mucopolysaccharidurie "Symposium on mucopolysaccharidoses" American journal of médecine.
47 - 721 - 729 - n°5 November 1969.

50. KAPLAN D. (et al.)
Keratosulfate-chondroitin sulfate peptide from urine of patients with Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis IV)
JOURNAL OF LABORATORY and Clinical Medecine St-Louis 1968, 71, n°1, Jannary. pp.48-55 -Bib.

51. KOZLOWSKI K. et RYBAK M.
"Dysostosis multiplex" without mucopolysaccharidurie.
BRITISH Journal Of Radiology, London 1971, 44, n° 522, June pp.464 - 467. Bibl.

52. LAMY M.; FREZAL J. et MAROTEAUX P.
Génétique des sphingolipidoses et des mucopolysaccharidoses.
RAPPORT DU CONGRES (XXIIe) de l'Association des Pédiatres de Langue Française, Strasbourg, Septembre 1969, p.192 - 215 T3 Bibl.

53. LAMY M. et MAROTEAUX P.
Les mucopolysaccharidoses
Minerva ped. 16 juin 1970, 22 n°24, 1224 - 1232 (Bibl.)

54. LEROY JG., DEMARS RI.
Mutant enzymatic and cytological Phénotypes in cultured human fibroblasts.
Science 1969 - 167- 804.

55. LIGHTBODY J. (et al.)
I- cell disease : Multiple lysosomal-enzyme defect. (Letter to the editor)
LANCET, London
1971, 1, n° 7696, February 27 p.451. Bibl.

56. LINKER A., EVANS L.R. et LANGER L.O.
Morquio's disease and mucopolysaccharide excretion.
JOURNAL DE PEDIATRICS, St-Louis 1970, 77, n°6
December pp.1039 - 1047. Bibl.

57. LŒB H.; CREMER N. et DENOLIN-REUBENS R.
Etude clinique des mucopolysaccharidoses
RAPPORT DU CONGRES (XXII°) de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Strasbourg, Septembre 1969. p.140 - 180 T.3 Bibl.

58. LŒB H. TONDEUR M. TOPPET M. et CREMER N.
Clinical biochemical and ultra structural studies of an atypical form of mucopolysaccharidosis. Acta paediat. Scand. 58 - 220 - 228 mai 1969.

59. LUNDQUIST A. and. OCKERMAN P.A.
Fine-needle aspiration biopsy of human liver for enzymatic diagnosis of glycogen storage disease and gargoylism.
ACTA PAEDIATRICA SCANDINAVIA,
Uppsala 1970, 59, n°3, may pp.293 - 296 Bibl.

60. Mac BRINN M. (et al.)
Beta-galactosidase deficiency in the Hurler syndrome.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston 1969, 281, n°7, August.14, pp.338 - 343. Bibl.

61. Mac KUSICK V.A
The nosology of mucopolysaccharidoses "symposium on mucopolysaccharidoses" American journal of médecine 47-730-747 N°5 November 1969.

62. Mc KUSICK V.A
The relative frequency of the Hurler and Hurler syndromes
NEW ENGLAND Journal Of Medicine,
Boston 1970, 283, n° 16, October 15 pp.853-854 Bib.

63. Mac KUSICK V. A. - KAPLAN D. WISE D. HANLEY W.B. SUDDARTH S.B. SEVICK M.E. MAUMENEE A.E.
The génétic mucopolysaccharidoses médicine
1965 - 84 - 445

64. Mac BRINN M., OKADA S. WOOLLACOTT M. PATEL V. VAN HO M., TAPPEL A.I. O'BRIEN J.S.
Béta-galactosidase déficiency in the Hurler syndrome. New Engl. J. Med. 1969-281-338.

65. MADSEN, J.A et LINKER A.
Vitamin A and mucopolysaccharidoses,
A Clinical biochemical evaluation
Journal Of Pediatrics, St-Louis 1969, 75,n°5
November pp.843-852. Bibl.

66. MANLEY G.et WILLIAMS U.
Urinary excretion of glycosaminoglycans in the various forms of gargoylism.
Journal Of Clinical Pathology, London 1969, 22, n° 1, Junuary. pp. 67-75, Bibl.

67. MARCHAL C.
Mucopolysaccharidose sans mucopolysaccharidurie
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
ANNALES DE PEDIATRIE, 1968, 44, n° 40710, 2 Oct. pp. 2353/p.605 - 2379/ p.611, Bibli.

68. MARIANI R. (et al.)
Les aspects précoces de la maladie de Hurler à propos de 2 observations.
PEDIATRIE, Lyon 1969, 24, n°5, juillet-Août pp.607 - 608.

69. MAROTEAUX, P.
Différenciation biochimique des maladies de Hurler et de Hunter par fractionnement de l'héparitine sulfate.
REVUE EUROPEENNE D'ETUDES Cliniques et Biologiques, Paris 1970, 15 n°2, février pp.203-205. Bibl.

70. MAROTEAUX,P.
Les mucopolysaccharidoses. Méd. infantile, 1967 - 74, 759.

71. MAROTEAUX P. et HORS CAYLA M.C.
Le problème biologique des mucopolysaccharidoses
Annales de biologie clinique
28 - 111 - 114 - Paris 1970.

72. MAROTEAUX P., HORS CAYLA M.C. PONT J.
La mucolipidose de type II
Pre. Med. 1970 - 78 - 179.

73. MAROTEAUX P. LAMY M.
La pseudo polydystrophie de Hurler
Presse med. 74 - 2889 - 1966.

74. MAROTEAUX P. LEVEQUE B. MARIE J. LAMY M.
Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine sulfate.
B. Presse médi. 1963 - 71, 1849.

75. MARTINELLI B. et CAMPAILLA E.
Caratteristiche evolutive della malattia di Morquio
ANNALI ITALIANI DI PEDIATRIA,
Cagliari 1969, 22, n°6, Dicembre pp.311-323. Bib.

76. MATALON R. et DORFMAN A.
Acid mucopolysaccharides in cultured human fibroblastes.
LANCET, Landon , 1969, 2 n° 7625, October 18
pp.838 - 841

77. MATALON R., DORFMAN A, et NADLER H.L.
A chemical method for the antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses (Letter to the éditor)
LANCET , London
1970, 1, n°7637, January 10 pp.83-84 Bibl.

78. MEYER K.
Biochemistry and biologie of mucopolysaccharides "Symposium ou mucopolysaccharidoses".
American Journal of médecine 47 : 664 - 672 n° 5 November 1969.

79. MUIR H.
The structure and métabolism of mucopolysaccharides (glycosamine glycanes) and the problem of the mucopolysaccharidoses.
"Symposium on mucopolysaccharidoses". American journal of médecine 47 - 673 - 690 n° 5 November 1969.

80. NEIMANN N.
Insuffisance mitrale et maladie de Hurler. A propos de deux observations chez des demi-frères.
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
ANNALES DE PEDIATRIE
1968, 44, n° 40/10, 2 Octobre pp.2380/ P.612 - 2386/P.618. Bibli.

81. NEUFELD E.F. et FRATANTONI J.C
Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism. Faulty degradative mechanisms are implicated in this group of human diseases.
SCIENCE, Washongton
1970, 169, n° 3941, July 10 pp.141-146. Bibl.

82. NOGUERA O.F. , NOGUERA O.M. et LOUREIRO J.
Mucopolysaccharidose
Rev. argent. Radiol. mai- août 1970, 33 n° 2, 144 - 148.

83. OCKERMAN P.A.
Lysosomal acid hydrolases in the liver in gargoylism deficiency of -4- methylumbelliferyl- betagalactosidase.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION, Oslo 1968, 22, n°2.
pp. 142 - 146 - Bibl.

84. OCKERMAN P.A. et HULTBERG B.
Fractionation of 4 - methylumbelliferyl - betagalactosidase activities in liver in gargoylism.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION, Oslo 1968, 22, n°3
pp. 199 - 202. Bibl.

85. OCKERMAN P.A. HULTBERG B., ERICKSSON O.
Enzyme patterns in tissus and body fluids in mucopolysaccharidoses. Clinical chimica acta, 1969 25-97.

86. PERELMAN R.
Biologie des mucopolysaccharidoses.
MEDECINE INFANTILE, Paris, 1970, 77, n° 9, Novembre pp.705 - 718.

87. PHILIPPART M.
Etude biochimique des sphingolipidoses et mucopolysaccharidoses.
RAPPORT DU CONGRES (XXII°) de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Strasbourg, Septembre 1969. p. 6-41 T 3- Bibl.

88. PHILIPPART M. - SUGARMAN G.I.
Chondroitin - 4 - sulphate- mucopolysaccharidosis. A new variant of Hurler's syndrome (Letter to the editor).
LANCET, London
1969, 2, n° 7625, October 18 p.854. Bibl.

89. PLATT D.
Biochimie et clinique des mucopolysaccharidoses
Deutsche med. Wschr., 11 sept.1970, 95, n°37, 1892-1895 Bibl.

90. POULET J.
Maladie de Hurler authentique avec intelligence normale chez un adulte et ses deux germains.
BULLETINS ET MEMOIRES DE LA Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 1968, 119, n°5.
(séances des 8 et 15 mars)
pp. 457 - 473. Bibl.

91. QUIGLEY H. A. et GOLBERG M.F.
Syndrome de Scheie et dystrophie maculo-cornéenne comparaison ultrastructurelle de la conjonctive et de la peau (mucopolysaccharidose)
Arch. Ophtal., mai 1971, 85 n° 5, 553-564.
(Bibl.)

92. RAVE O., WAGNER H. 14.02
HUTHER W., JUNGE-HULSING G. 14.02 et HAUSS W.H.
Risque de la prophylaxie avec une seule dose élevée de vitamine D.
Etude de l'influence de la vitamine D. sur le métabolisme des mucopolysaccharides sulfates du tissus conjonctif.
Münch. Med. Wschr. 2 jan. 1970, n°1 -16-21. Bib.

93. RIVIERE B.
Six années de pratique d'ionisation de mucopolysaccharidases.
Gaz. méd. Fr., 10 nov. 1970, 77. N° 29,
62766279 (Bib.)

94. SAGNET H. (t. al.)
A propos d'une observation d'une maladie de Hurler chez un enfant vietnamien. Commentaires sur les mucopolysaccharidoses.
Semaine des Hôpitaux, Paris
Annales de Pédiatrie , 1968, 44, n° 6/2,
2 février, pp. 392/ P.136 - 396/ P.140. Bibl.

95. SARTORELLI C.
Urinary acid mucopolysaccharides in Morquio's disease. (Letter to the editor)
LANCET, London, 1968, 2, n° 7570, September 28
pp. 737 - 738. Bibl.

96. SCHAFER I.A. (et al.)
Study of the Hurler syndrome using cell culture: Definition of the biochemical pheno type and the effect of ascorbic acid on the mutant cell.
JOURNAL OF CLINICAL Investigation, Boston 1968, 47, n°2 pp. 321 - 328. Bibl.

97. SCHRIJVER F. de
Het Sanfilippo syndroom.
ACTA PAEDIATRICA BELGICA, Bruxelles 1970, 24, n°2 pp.121 - 130. Bibl.

98. SIMON Jean
A propos d'une observation de mucopolysaccharidose (maladie de Hurler type 1). Etude qualitative et quantitative de MPS urinaires sous l'effet de la vitamine A alcool.
Thèse-Toulouse-Décembre 1969.N°173. Bibl.

99. SPRANGER J.W.
Définition biochimique des mucopolysaccharidoses.
Zschr. Kinderh., 1970, 108, n°1 17-31. Bibl.

100. SPRANGER J.W. et COLL.
Mucopolysaccharidose VI.
Helv. paediat. Acta, Oct. 1970, 25 ,n°4, 337-262 (Bibl.)

101. SPRANGER J. et SCHUSTER W.
Classifiable and non-classifiable mucopolysaccharidoses.
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris
ANNALES DE RADIOLOGIE, 1969, 12, n°3-4 pp. R. 365 - R.375, Bibl.

102. SPRANGER J.W., SCHUSTER W. et FREITAG F.
Mucopolysaccharidose à chondroïtine-4-sulfate
Helv. paediat. Acta. Oct. 1971, 26, n° 4, 387-396 (Bibl.)

103. SPRANGER J. Et WIEDEMANN H.R.
Differenciation biochimique des mucopolysaccharidoses.
Mschr. kinderh. Juin 1970, 118, n°6, 421-423. Bib.

104. STEINBACH H. L. (et al.)
The Hurler syndrome without abnormal mucopolysaccharidurie.
RADIOLOGY, Syracuse, 1968, 90, n°3, March.
pp. 472 - 478 Bibl.

105. SUSCHKE J. et KUNZE D.
Un nouveau type de mucopolysaccharidose : mucopolysaccharidose à acide hyaluronique type VIII.
Dtsch. med. Wschr., 10 déc. 1971, 96, n°50,
1941-1943. Bibl.

106. TACRI C. M. (et al.)
Electrodiagnostic studies in lipidoses, mucopolysaccharidoses, and leukodystrophies. I. Nerve conduction and needle electromyographic studies.
NEUROLOGY, Minneapolis, 1971, 21, n°3, March.
pp.303 - 306 Bibl.

107. THOMAS CG., RASPILLER A. et FALL M.
Les atteintes cornéennes et rétiniennes au cours des mucopolysaccharidoses (à propos de huit observations)
Bull. Soc. Ophtalm. Fr. sept-Oct. 1970, 70 ,
n°9/10, 933-938. Bibl.

108. TONDEUR,M. (et al.)
Mucopolysaccharidosis in a three months old infant. Clinical and ultrastructural studies.
ACTA PAEDIATRICA SCANDINAVICA, Uppsala 1971, 60,
n°1, January pp.98-101. Bibl.

109. TONDEUR M. et LOEB H.
Etude ultrastructurelle du foie dans la maladie de Morquio.
PEDIATRIC RESEARCH, Basel 1969, 3, n°1, Juanary
pp.19 - 26. Bibl.

110. TONDEUR M. VAMOS - HURWITZ E. CREMER N. et LOEB H.
Mucopolysaccharidose chez un nourrisson de trois mois.
Acta paediat. scand. (Uppsala) Janv. 1971, 60, n°1, 98-101. Bibl.

111. VAILLAUD, J.C. (et al.)
Modifications ultrastructurales de la peau et du muscle observées dans un cas de mucopolysaccharidose de Hurler.
PEDIATRIE, Lyon
1971, 26, n°1, Janvier-Février, pp.101-102.

112. VAN HOOF and HERS H.G.
The abnormalities of Lysosomal enzymes in mucopolysaccharidoses. European biochem J.7: 34-1968.

113. VAN HOOF et HERS H.G.
Mucopolysaccharidosis by absence of alphafucosidase. (Letter to the editor).
LANCET, London, 1968, 1, n° 7553, June 1.
p. 1198. Bibl.

114. VERGER P. (et al.)
Deux observations familiales de la maladie de Morquio.
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE,
Paris 1968, 25, n°10. décembre pp.1192,1193.

115. VERGER P. (et al.)
La maladie de Morquio
BORDEAUX MEDICAL, Bordeaux 1969, 2, n°4 avril
pp.783-800. Bibl.

116. VERGER P. (et al.)
Les formes à survie prolongée de la maladie de Hurler. Le problème du Spat-Hurler.
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE,
Paris 1970, 27, n°8, Octobre p.864.

117. VISSIAN L. et COLL.
Intérêt de la biopsie cutanée dans les sphingolipidoses et les mucopolysaccharidoses de l'enfant. A propos d'un cas de maladie de Norman-Landing avec recherches enzymatiques et ultra-structurales.
Ann. Derm. Syph., 1970, 97, n°1, 21 -38 (bib.)

118. WAN HO, M. et O'BRIEN, J.S.
Hurler's syndrome : Deficiency of a specific beta galastosidase isoenzyme.
SCIENCE -Washington.
1969 - 165, n° 3893, August 8, pp.611-613
Bibl.

119. WIESMANN U. et NEUFELD E.F.
Scheie and Hurler syndromes : Apparent identi ty of the biochemical defect.
SCIENCE, Washington
1970, 169, n°3940, July 3, pp.72-74. Bibl.

120. WINCHESTER P. (et al.)
A new acid mucopolysaccharidosis with skeletal deformities simulating rheumatoïd arthritis.
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY RADIUM THERAPY AND NUCLEAR MEDICINE, Springfield 1969, 106, n°1, May. pp.121 - 128. Bibl.

121. WESSLER E.
"Biochem journal"
1971 - 122 - 373.

122. Nomenclature des maladies osseuses constitutionnelles Ann. radiol. Fr. 1970 43 455.

123. Qu'est-ce que la mucopolysaccharidose ?.Rev.clin.esp. 15 Oct. 1970, 119, n°1, 89-90.

124. Ultrastructure du foie dans les mucopolysaccharidoses Rev. méd. chir. Mal. Foie.1970,45, n°3, 152.

125. LASFARGUES G. BOUILLE J.
Manifestations cutanées des mucopolysaccharidoses "Les entretiens de Bichat 1972".Médecine et Biologie" Oct.1972. pp.415-420. Bibli.